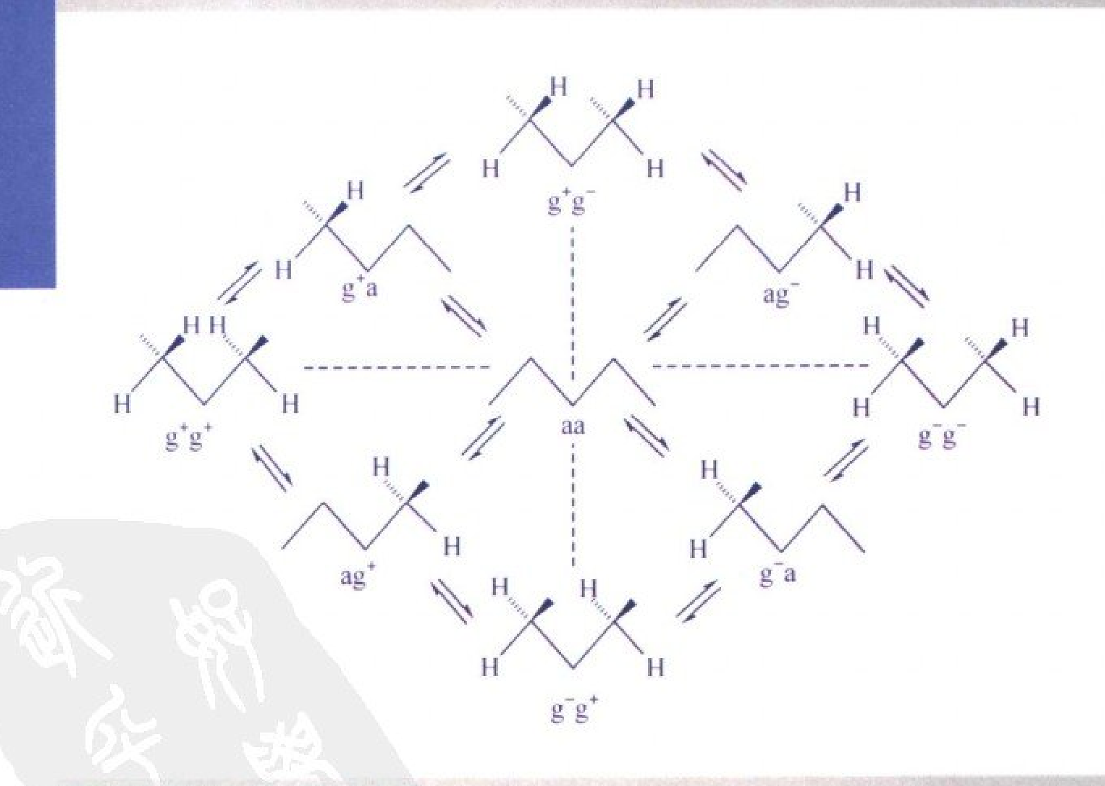
现代化学基础丛书 7

基础有机立体化学

〔美〕E.L. 伊莱尔　S.H. 威伦　M.P. 多伊尔 著
邓 并 主译



科 学 出 版 社
www.sciencep.com

现代化学基础丛书　7

基础有机立体化学

〔美〕E.L.伊莱尔　S.H.威伦　M.P.多伊尔　著

邓　并　主译

科学出版社

北　京

参加翻译工作的其他人员

前　言　高照波(Gao Zhaobo,上海化学开拓者有限公司)

第 1 章　冯丽恒(Feng Liheng)、高照波(Gao Zhaobo)

第 2 章　李东红(Li Donghong)、尚卓镔(Shang Zhuobin,山西大学化学化工学院)

第 3 章　申丽(Shen Li)、高照波(Gao Zhaobo)

第 4 章　解建仁(Xie Jianren)、尚卓镔(Shang Zhuobin)

第 5 章　高鹏飞(Gao Pengfei)、尚卓镔(Shang Zhuobin)、赵三虎(Zhao Sanhu)

第 6 章　苗招娣(Miao Zhaodi)、尚卓镔(Shang Zhuobin)、张红(Zhang Hong,山西职工医学院)

第 7 章　范宁娟(Fan Ningjuan)、高鹏飞(Gao Pengfei)、高照波(Gao Zhaobo)、郭爱玲(Guo Ailing)、王磊(Wang Lei)、张红(Zhang Hong)、李东红(Li Donghong)

第 8 章　高聪颖(Gao Congying)、尚卓镔(Shang Zhuobin)、张红(Zhang Hong)

第 9 章　冯丽恒(Feng Liheng)、李东红(Li Donghong)、李海涛(Li Haitao)

第 10 章　丁双燕(Ding Shuangyan)、卢珍(Lu Zhen)、李海涛(Li Haitao)

第 11 章　黄计军(Huang Jijun,中山大学化学系)、尚卓镔(Shang Zhuobin)

第 12 章　董婧(Dong Jing)、黄计军(Huang Jijun)、武补兰(Wu Bulan)、章慧(Zhang Hui,厦门大学化学系)

第 13 章　高照波(Gao Zhaobo)、毛树红(Mao Shuhong)、尚卓镔(Shang Zhuobin)

索　引　高鹏飞(Gao Pengfei)

《现代化学基础丛书》编委会



《现代化学基础丛书》序

如果把牛顿发表“自然哲学的数学原理”的1687年作为近代科学的诞生日，仅300多年中，知识以正反馈效应快速增长：知识产生更多的知识，力量导致更大的力量。特别是20世纪的科学技术对自然界的改造特别强劲，发展的速度空前迅速。

在科学技术的各个领域中，化学与人类的日常生活关系最为密切，对人类社会的发展产生的影响也特别巨大。从合成DDT开始的化学农药和从合成氨开始的化学肥料，把农业生产推到了前所未有的高度，以致人们把20世纪称为“化学农业时代”。不断发明出的种类繁多的化学材料极大地改善了人类的生活，使材料科学成为了20世纪的一个主流科技领域。化学家们对在分子层次上的物质结构和“态-态化学”、单分子化学等基元化学过程的认识也随着可利用的技术工具的迅速增多而快速深入。

也应看到，化学虽然创造了大量人类需要的新物质，但是在许多场合中却未有效地利用资源，而且产生了大量排放物造成严重的环境污染，以至于目前有不少人把化学化工与环境污染联系在一起。

在21世纪开始之时，化学正在两个方向上迅速发展。一是在20世纪迅速发展的惯性驱动下继续沿各个有强大生命力的方向发展；二是全方位的“绿色化”，即使整个化学从“粗放型”向“集约型”转变，既满足人们的需求，又维持生态平衡和保护环境。

为了在一定程度上帮助读者熟悉现代化学一些重要领域的现状，科学出版社组织编辑出版了这套《现代化学基础丛书》。丛书以无机化学、分析化学、物理化学、有机化学和高分子化学五个二级学科为主，介绍这些学科领域目前发展的重点和热点，并兼顾学科覆盖的全面性。丛书计划为有关的科技人员、教育工作者和高等院校研究生、高年级学生提供一套较高水平的读物，希望能为化学在新世纪的发展起积极的推动作用。

朱清时

2005年2月

序

1874年，两位年轻的化学家，22岁的荷兰人 van't Hoff 和 27岁的法国人 Le Bel 不约而同地提出了碳原子的四面体结构，也即碳的四个价键指向四面体的四个顶角。这是非常简单、质朴的一个概念。这个概念在相隔2个月的时间内由两位当时默默无名的年轻人独立地提出，也表明很多的实验事实，很多不尽完善的假说，在当时都已出现，在年轻人的用心思考、探索下，新思想油然而生。这个概念非常简单，但又非常美丽。它不仅回答了25年前 Pasteur 关于右旋、左旋酒石酸，以及 Wislicenus 关于左旋、右旋乳酸的困惑，而且发展了 Kekulé 的价键学说。这个基本概念把有机化学带入三维的空间——真实的立体结构。这个概念终于成为有机化合物立体化学的基石。

设想如果没有立体化学的基本概念，就谈不上有机化合物的构型、构象，就谈不上分子生物学中 DNA 的双螺旋结构、蛋白质的 α-螺旋，就谈不上高分子化学中的等规、间规结构的高分子等。如果没有立体化学的基本概念，就不会有手性技术的出现，也没有上千亿美元的手性药物市场，当然也没有材料科学中的二阶非线性光学材料。

立体化学基本知识的重要性是不言而喻的。《基础有机立体化学》一书的出版正是适应了学科发展的需要，也为友邻学科的发展提供了知识的支撑。邓并教授这本译作的问世对于提升我国有机化学、生命科学、药物学、材料科学等大学教育和研究生教育的水平无疑也是有重要意义的。

戴立信

2004年6月

中文版序

欣悉邓并教授已将 *Basic Organic Stereochemistry*（《基础有机立体化学》）译为中文。我们尤为高兴的是，译者（邓博士）是一位从事立体化学工作并对这一学科有深刻理解的科学家，因为我们深知，将立体化学的专有名词译成一种与英语大相径庭的语言甚为不易。我们确信邓博士已做出极大的努力，以使以汉语为母语的学生能够清晰地理解本学科的这些术语。

在过去的 25 年中，中国的化学取得了巨大的进展，并且现在有许多以汉语为母语的年轻人正在学习这门课程。我们希望本书的中译版将对他们理解分子构筑的空间（三维）方面有所帮助，这些分子构筑无论是在其本质的抽象含义上还是对于天然产物的结构解析和合成、药物化学、香料化学、生物化学、有规立构高分子化学，以及许多其他领域的应用上都极为重要。

《基础有机立体化学》的英文版是《有机化合物的立体化学》（Wiley, 1994）的精编版，这部书由 S.H. 威伦（于 1994 年逝世）和我们其中之一（E.L. 伊莱尔）合作完成。我们希望并相信该版的译著将对以汉语为母语的学生在立体化学的学习中有所裨益。

M.P. 多伊尔于马里兰大学

E.L. 伊莱尔于北卡罗莱纳大学查珀尔希尔校区

2005 年 8 月

Foreword to the Chinese Translation

We are delighted to learn from Professor Bing Deng that she has translated *Basic Organic Stereochemistry* into Chinese. We are particularly happy that the translator (Dr. Deng) is a scientist with an understanding of the subject of stereochemistry from her earlier work, for we realize that the specialized nomenclature of stereochemistry is not straightforward to translate into a language that is very different from English. We believe Dr. Deng has made special efforts to make this terminology clear to Chinese speaking students of the subject.

Chemistry in China has made enormous progress in the last 25 years and there are many Chinese-speaking young people today who are studying the subject. We hope that the Chinese version of this book will help them understand the spatial (three-dimensional) aspects of molecular architecture that are so important both in their intrinsic intellectual aspects and in their applications to the structure elucidation and synthesis of natural products, in pharmaceutical chemistry, flavor chemistry, biochemistry, the chemistry of stereoregular polymers and other areas.

The English original of *Basic Organic Stereochemistry* is an abbreviated version of *Stereochemistry of Organic Compounds* (Wiley, 1994), a book that was co-authored by the late Samuel H. Wilen (who passed away in 1994) and one of us (ELE). We hope and trust that the translation of this shortened version will be helpful to Chinese-speaking students in the study of stereochemistry.

Michael P. Doyle

University of Maryland

Ernest L. Eliel

University of North Carolina at Chapel Hill

Aug. 2005

译 者 序

“历史性时刻”，是在2005年的4月26日12点15分，当我修改完本译著的最后一页之后，在原著的扉页上所写下的五个字。历时两年多的“翻译之旅”终告结束！我的同事戏称我是在“生孩子”。然而，做过母亲的我，深知这个过程无论是从时间的跨度上，还是从付出的心血上，的确要超过生孩子许多。

萌生翻译这本著作的念头应该追溯到2001年的7月。那时我参加在澳大利亚布里斯班市举行的“世界化学大会”，除了有机会聆听各国化学家和几位大师的学术报告以及与他们的交流之外，我浏览了本次学术会议期间所举办的书展。或许是长期从事立体化学科研与教学的职业敏感性，当看到由Eliel先生等三位化学家撰写的这部著作时，我竟爱不释手，并毫不犹豫买了下来。它自始至终所体现的系统的立体化学思维方式给我留下了极其深刻的印象，从而促使我产生要将这一突出特征与中国的化学同仁和学子共享的强烈愿望。这样，在次年的春天，当我再次为研究生开设立体化学课程时，在给他们传授这种思维方式和研究立体化学方法的同时，将他们和我以往的高足一起“拉入”了这漫长的“翻译之旅”。

对本书主体倾尽心力地翻译自不待言，在翻译工作结束之后，就书中的某些问题与作者之一，Eliel先生进行了广泛的交流。他对我们提出的50余个问题，都一一作了答复，其中大部分是他亲自到图书馆对照原文查证的。对于被作者称之为“宝贵财富”的约2400条文献，我们进行了彻底详尽的核实，在与Eliel先生讨论之后，将书中18处漏失或错标的文献补齐；另外还对近20幅插图的内容进行了修正。正如Eliel和Doyle先生在中文版序中所说的那样，英语是一门与中文大相径庭的语言，这给我们制作索引带来了极大的困难，但最终我们还是经反复思考和参阅原文和译文后，推敲出了最恰当的中文词汇。现在基本可以将该索引看作是立体化学的词汇册，这其中有一些是专业英汉词典中不曾出现的词汇。在我们体验大师严谨学术风范的同时，也得到他由衷的赞赏“The Chinese translation is going to be more accurate than the original, it would seem!”（中译版将会比原版更准确，一定会的！）。

尽管我们竭尽全力地传递原著阐述的立体化学内涵，但终因专业基础知识功底欠深，一定会有翻译得不尽如人意、甚至错误之处，还请读者给以真诚的谅解和指正。这是我们在浩如烟海的化学书籍里，为广大化学和相关学科的同仁献上的一份真诚之礼。

写到这里，回忆如潮水般不断涌来。我回想起，在德国留学时，每日清晨我的

导师 E. Winterfeldt 教授挥洒自如地为我们讲授的立体化学课；我回想起，在北京大学做博士后时，与邢其毅、叶秀林先生无数次地探讨的立体化学问题；我回想起，最近与 Eliel 先生就有关立体化学问题频繁交换的信件，这些都使我从心底深处涌起对这些中外立体化学大师深深的敬意，正是由于他们的教诲和指导，我一步步走至今日。现在，我将近 28 年从事立体化学科研和教学的经历，凝聚在这部译著中。

在本书即将出版之际，我首先要特别地感谢参加本书翻译的所有人员，正是在他们的参与和陪伴下，使我辛苦并快乐地度过这段难忘的岁月。接着特别要提到中国科学院上海有机化学研究所的戴立信院士，在这部著作的翻译过程中，他始终给予了支持与关注，除了为我们作序之外，更为我们审校了第 5 章，特别是对某些关键的专业术语，与我们进行了反复磋商，最终以此定稿，在此对戴先生表示最诚挚的谢意；厦门大学章慧教授，审校了第 12 章；山西大学的朱苗力教授审校了第 2 章；山西大学的陈亮教授审校第 6 章和第 8 章；本书还得到北京大学张滂院士的帮助，在此一并送上我的敬谢之意。对我们学院同事和领导的理解与支持，对他们的宽容与耐心表示感谢。本书还得到山西省留学归国人员基金的支持，在此表示感谢。这里我还要感谢科学出版社科学分社的李锋社长、周巧龙编辑、吴伶伶编辑，正是在他们的大力支持下，使本书得以与读者见面。

最后，我要感谢我的亲人和朋友们，感谢父母和其他家人对我在生活上给以无微不至的关怀和提供物质上的帮助，使我能够专注于此书的翻译工作；感谢何玮兄，是他凭借其深厚的中文和化学功底，通读了本书，并做出了大量和辛苦的文字修订工作；感谢我远在美国的亲人在我需要时，立即买好原著，并以特快专递的方式寄至我手中。还要感谢我的朋友们对我的理解和点点滴滴的帮助，在此再一次表示我最深情的谢意！

邓　并
2005 年 9 月于山西大学



前　言

1994年,John Wiley & Sons公司出版了《有机化合物的立体化学》一书,该书主要由Ernest L. Eliel和已故的Samuel H. Wilen合作完成,其中"立体选择性合成"一章则由Lewis H. Mander完成。尽管该部综合性著作长达1267页,但还是得到了广泛认可。本书可供有一定造诣的化学工作者作为进一步学习的参考书,同时也可以作为研究生获取立体化学知识的可靠资料来源;但是,若作为一个学期的课程来讲,则显得过于广博。另外,立体化学的思考正变得越来越重要,这不仅体现在化学的核心领域,也体现在飞速发展的分子科学领域,如材料化学、化学生物学等领域。所以,在令人常感困惑的立体化学方面进行系统训练,无论是对于高年级的大学生还是对于研究生的初期,比以往任何时候都显得更为重要。

本书是1994年版本《有机化合物的立体化学》的压缩版,篇幅约为原版的一半,因而更适于作为大学教材。为了压缩篇幅,我们不得不删去Mander教授编写的"立体选择性合成"一章。不仅由于该章内容较多,而且在过去的6年中,立体化学在这一特殊领域的发展变化十分惊人,以致它不再适合作为普通立体化学教材中的一章(关于此研究领域,1994年后已有很多著作出版,包括1999年开始出版的三卷册丛书《不对称催化大全》)。因为IUPAC已经公布了相关的专有名词(见第2章参考文献[1]),所以本书中的"专有名词表"也被删去,但是,有关的条目都可以在索引中找到。我们也删去了原版中设为小字体的内容,对其他部分也进行了大量的压缩。然而,我们希望并且相信立体化学的精华部分仍被完整地保留了下来。

尽管在某些发展迅速的领域又补充了更新的参考文献,1994年版本里的大部分引用文献仍被保留。通常教材里不会有如此大量的参考文献,可是我们无法抵挡这笔宝贵财富的巨大诱惑,还是决定保留它们,其中综述性的文章和书籍则被优先保留。如果教师想要安排学生在一些指定领域进行深入研究,或做独立题目的学术报告,这些参考文献会非常有用。

如果在课堂上使用本书,就有必要对讲述主题做出选择。我们向您推荐第1～6章、第8～10章以及第11章中的某些部分。第7章可以让学生独立阅读。第12、13章是更前沿的内容。这本书可以作为立体化学的指定教材,或为其他专业领域更加广泛的一系列主要课题的发展提供帮助。本书将十分有助于学生理解立体化学的一些重要的概念、思想、分析方法、技术、术语,以及了解立体化学的发展历史。

E. L. Eliel

M. P. Doyle

图字:01-2003-8868

内容简介

本书是国际著名有机化学家Eliel、Wilen和Doyle合作完成的新著。深入浅出地阐述了立体化学的基础知识及最新信息,力图使读者树立一种系统的立体化学思维方式。全书共分13章,内容包括:结构;立体异构体;对称性;构型;立体异构体性质和立体异构体识别;立体异构体的分离、拆分和外消旋化;异位配体与异位面:前立体异构现象与前手性;烯烃的立体化学;非环分子的构象;环状分子的构型和构象;手性光学性质;无手性中心分子中的手性。本书翻译忠于原著,行文流畅。

本书可以作为有机化学专业高年级本科生和研究生的教学参考书,也可供相关专业的科研工作者阅读参考。

图书在版编目(CIP)数据

基础有机立体化学/(美)E.L.伊莱尔(Eliel,E.L.)等著,邓并主译.—北京:科学出版社,2005

(现代化学基础丛书7/朱清时主编)

ISBN 7-03-015618-8

Ⅰ.基… Ⅱ.①伊…②邓… Ⅲ 有机化学:立体化学 Ⅳ.O641 6

中国版本图书馆CIP数据核字(2005)第054123号

责任编辑:周巧龙 李 锋 吴伶伶/责任校对:钟 洋
责任印制:钱玉芬/封面设计:王 浩

科学出版社 出版
北京东黄城根北街16号
邮政编码100717
http //www sciencep com
新蕾印刷厂 印刷
科学出版社发行 各地新华书店经销
*
2005年10月第 一 版 开本:B5(720×1000)
2005年10月第一次印刷 印张:41
印数:1—2 500 字数:773 000

定价:80.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈环伟〉)

目　　录

第1章 绪 论

1.1 范 畴

立体化学(stereochemistry,来自希腊文 stereos,固体之意),即三维空间的化学。事实上,由于绝大多数分子都是三维的(three-dimensional,简称 3D),所以可以认为,立体化学遍及化学的所有领域。与其说立体化学是一门学科的分支,倒不如说是一种观点,而且一个人在特定环境中是否选择这种观点,完全取决于他想要解决的问题和解决问题时所能运用的工具。

无疑,第三维概念的出现已经成为理解当今所有化学问题的关键,这不仅体现在有机化学方面,而且体现在物理化学、无机化学、分析化学以及生物化学等诸方面。因此,不具备这门学科适当详尽知识的学者就不能称其为化学家。

习惯上将立体化学分为静态和动态两个方面。静态立体化学(或更确切地称之为分子立体化学)涉及立体异构体数目的计算、结构(分子构筑)、能量以及物理和绝大部分光谱的性质;动态立体化学(也叫反应立体化学)涉及化学反应的立体化学条件和立体化学结果,这里包括构象异构体或拓扑异构体的互变(参阅第2章);这一主题将反应机理的研究和理解紧密地结合在一起。像大多数学科分类一样,立体化学不仅涉及这两个方面,而且与其他一些学科相互渗透。例如,立体化学的量子力学处理不是涉及结构方面就是涉及推理方面;光谱测定则不但能用于推测分子结构,而且还可以测定反应速率。

1.2 历 史

从历史上看,立体化学起源于法国物理学家 Malus[1]在1809年对平面偏振光的发现。1812年,另一位法国科学家 Biot[2]沿着他的同事 Arago[3]更早期的观察,发现垂直晶轴切割的石英片可以使平面偏振光偏转,而且偏转的角度与其厚度成比例,由此构成旋光现象。他发现一些石英晶体使平面偏振光向右偏转,而其他的向左偏转。3年后,Biot[4]将他的观察延伸到有机物质,从液体(如松节油)到固体(如蔗糖、樟脑、酒石酸)的溶液,他还意识到石英产生的旋光与他所研究的有机物质产生的旋光的不同:前者是晶体的性质,这种观察只能在固态下进行,并且取决于观察晶体的方向;后者是每个分子所固有的特性,因此,它们不仅在固态,而且在液态、气态以及在溶液中都能够被观察到。

就导致旋光产生的原因而言，1801 年法国矿物学家 Haüy[5]就已经注意到，石英晶体呈现半晶面现象。半晶面性(参阅 6.4.3 节)特别意味着晶体的一些侧面按某种方式排布，从而形成不可重叠的物种(图 1.1，**A** 和 **B**)，它们就像一个物体和它的镜像一样[这样的互成镜像的晶体被称之为是“对映结构的”(enantiomorphous)，来自希腊文 enantios，意即“对立的”；morphe 意为“形式”]。1822 年，John Herschel[6]爵士观察到半晶面现象与旋光有关：所有具有奇数面的石英晶体倾向于将平面偏振光向一个方向偏转，而它们的对映晶体则使平面偏振光向相反的方向偏转。

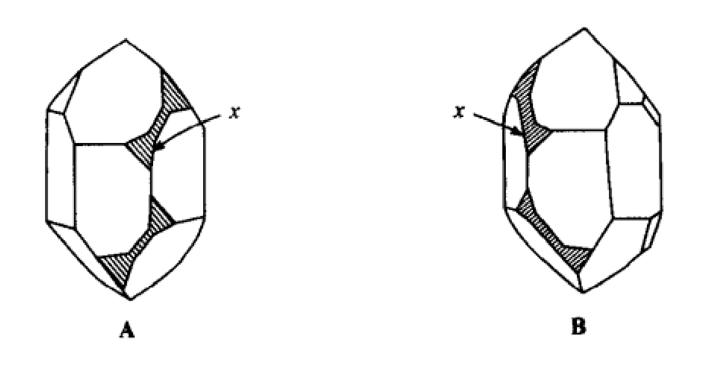


图 1.1　石英晶体的半晶面现象

[经 L. F. Fieser 和 M. Fieser 允许引用，*Organic Chemistry*(有机化学)，第三版，Heath，Lexington，MA，1956]

然而，留给天才人物 Louis Pasteur(路易斯·巴斯德)的是，将这种相关从晶体领域，诸如石英，它仅在固态时使偏振光旋转，延伸到分子领域，即在固态和溶液中都能使平面偏振光偏转[从此以后，天然生成的右旋酒石酸就被称为(+)-酒石酸，它使平面偏振光向右偏转，参阅 1.3 节]。1848 年，Pasteur[7]成功地以下述方式从外消旋(非旋光的)混合物中将(+)-和(−)-酒石酸钠铵盐分开。Pasteur 惊奇和兴奋地发现，当水分缓慢地从酒桶中的外消旋混合盐水溶液中蒸发时，析出了大块的晶体，这些晶体呈现出类似于石英晶体中见到的半晶面(图 1.1)。通过显微镜观察这些晶体，他用镊子将这两种对映体分离开来(利用它们向右或向左的不对称面)。当他把分离出来的晶体分别重新溶解时，发现其中一种溶液使偏振光向右偏转[这种晶体与天然(+)-酒石酸盐一致]；另一种使偏振光向左偏转[在这之前，人们还从未发现过(−)-酒石酸]。

Pasteur[8]很快就意识到晶体与分子之间的相似之处：在这两种情况中使平面偏振光旋转的驱动力都是非对称性，即晶体或分子与其镜像的不一致性。酒石酸钠铵盐晶体是通过半晶面的存在来表达这一特征的。相似地，Pasteur 推测，(+)-和(−)-酒石酸的分子结构一定如物体与其镜像的关系一样，他把它们想像成具有相反方向且不可重叠的螺旋。因此，这两种酸在分子水平上是对映异构的；我们称

它们为对映体[enantiomer,词尾-mer,常用来描述分子种类,来自希腊文“meros”,部分之意(如 isomer、polymer 和 oligomer)]。

1874 年,在荷兰乌特勒支的 van't Hoff[9]和在法国巴黎的 Le Bel[10],几乎同时独立提出,在 Cabcd 类物质中对映异构现象的结构基础为:四个取代基围绕着它们所连接的中心碳原子以四面体形式排布。van't Hoff 曾与 Kekulé 一道工作,他的观点是建立在结构理论基础上的,将 3D 的排布描述得相当精确,他认为与碳原子连接的四个键指向正四面体的顶角(图 1.2),因此,两种不可重叠的排布(对映体)是可能的。

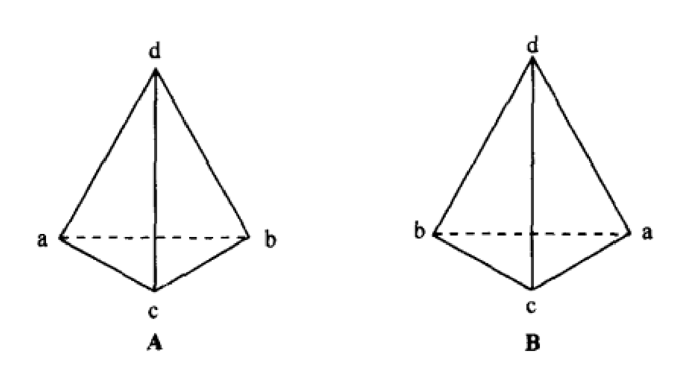


图 1.2 四面体碳

我们把相应于一个特定的对映体的模型(图 1.2,**A**)和它所代表的分子称作是“手性的”(chiral,意即手的,来自希腊文 cheir,手),因为像手一样,这些分子与其镜像是不可重叠的。1893 年,Kelvin[11]勋爵首先使用了“手性的”这一术语,后来又被 Whyte[12]重新发现,最后由 Mislow[13]、Cahn、Ingold 和 Prelog[14]把它正式引入到立体化学的文献中,并且定义:如果模型除了旋转轴以外,没有任何其他对称元素(如对称面、对称中心、更迭轴等;参阅第 4 章),就被认为是手性的。某种程度的模糊性与含混性增加了这一词汇的应用范围。当一个分子是手性的,那么它一定是“右手的”或“左手的”。但是一个物质或样品被称为是手性的,这仅仅是指它由手性分子组成;并不一定意味着所有的构成分子都具有相同的“手性取向”(*R* 或 *S*,*M* 或 *P*;参阅第 5 章)。我们可以区分两种极端的情况(加上无数种中间情况):①样品由都具有相同手性取向的分子(同手性分子)组成,在这种情况下样品可以被称作是手性的和“非外消旋的”,由此可用来区分具有相反取向的样品;②样品由相等(或几乎相等)数目的相反手性取向的分子(异手性分子)组成,在这种情况下样品是手性的,但却是外消旋的。因此,声称一个宏观样品(能够区分到每个分子)是手性的,这是模糊的,因而有时也是不够的;也许还需要进一步说明样品是外消旋的还是非外消旋的。在这一点上,精确度不够还会带来某些混淆。例如,一篇以“手性天然产物合成”为题的文章,人们并不清楚研究者究竟是想仅仅将他的注意力放在相关结构的手性上呢,还是只想合成单一的对映纯产品(即一个同手性分子

的集合体,而它不应该被称为同手性样品)。

这种情况比到目前为止所提及的情况要稍稍复杂一些。关于"手性的、外消旋的"含义是明确的:手性的、外消旋的,意味着(在正常的可能的波动范围内)样品由等数目的两种相反手性取向的分子组成。但是在"手性的、非外消旋的"样品中,可以含有少量与主要旋光取向相反的分子;也就是说,此样品未必是对映纯的(enantiomerically pure 或 enantiopure)。关于样品究竟是对映纯的、还仅仅是对映富集的实验检测,将在 6.5 节中讨论。

根据 van't Hoff 在丙二烯分子中,四面体沿着一个边连接(图 1.3)的假设,可以立即得出结论,丙二烯的顺-反异构现象是可能的(参阅第 9 章),并且在 1875 年 van't Hoff[9b]就已经预言了它的立体异构现象,但直到 1935 年才在实验室真正观察到(参阅第 13 章)。

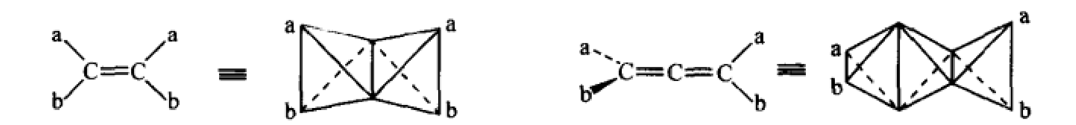


图 1.3 烯烃与丙二烯烃的四面体表示

van't Hoff 和 Le Bel 的假设提出时就比较完善,并且直到今天也没有什么修正。通过 X 射线衍射和电子衍射给出的分子形象和振动光谱[红外光谱(IR)与 Raman光谱]的解释,已经确证碳原子确实是四面体的。量子力学的计算[15,16]与预测(四面体构型的甲烷分子比平面几何构型的甲烷分子有低得多的能量)相吻合。

van't Hoff[9a]已经指出,如果 CX_2Y_2 是平面的(或是立方棱形的),应该有两个对映体,但是仅仅发现一种。详细的讨论见 Wheland[17]。

1.3 旋光测定法和旋光度

在 1.2 节曾经提及,偏振光和旋光性的发现引出了分子的手性概念,随后,它便成为立体化学领域的基础。因此,偏振光与旋光性通常在立体化学的基本论述中起着相当大的作用。在本书中,我们认为立体化学的中心议题是分子构筑,尤其包括手性和适合的匹配(如右手与右手套或酶与其天然底物),或不适合的匹配(如左手与右手套或酶与其天然底物的对映体)。就本题目而言,旋光测定法与旋光性作为判断手性的工具是重要的,但并不对手性的存在起支配作用。因此,在这里我们仅简单介绍旋光测定法,前提是,我们假定读者已经了解偏振光的本质,并已熟悉旋光仪的操作。

通过具有光学活性的液体、溶液、气体(仅仅是少数)或固体观察到的偏振平面

旋转的角度用符号 α 来表示。这个角度可以为正(+)或负(-),这取决于这一旋转是顺时针的,即向右偏转(右旋),还是逆时针的,即向左偏转(左旋);观测时,偏振光光束向着观察者穿越过来(这与沿着光束前进方向所观察到的偏振平面的旋转方向相反)。人们或许会注意到:在$(\alpha \pm 180n)^\circ$(其中 n 为整数)之间旋转的角度并无明确的区别,因为在旋光仪上,在±180°间旋转的新偏振面会与旧偏振面重合。事实上,所报道的 α 测量值总在 -90°和+90°之间。因此,看不出如+50°、+230°、+410°、-130°旋光度值的差异。如果要区分,人们至少必须在另一浓度下测量。由于旋光度与浓度成正比(参阅下文),如果上述旋光溶液被稀释为原始浓度的十分之一,它们的旋光度也将变为+5°、+23°、+41°、-13°,这时它们会被清晰地区分开来。任意测试两个浓度的溶液其旋光度几乎总是不同。对于溶液可供选择的另一种方法,尤其是对纯液体特别好的方法是在较短的测试管中测定旋光度值。在上面的例子中,如果用长度为原始长度四分之一的测试管(例如,用0.25 dm来代替1 dm)来测量,上述记录的旋光度值将变为+12.5°、+57.5°、-77.5°(等同于+102.5°)和-32.5°,这样它们又被清晰地区分开[注意:如果将试管的长度减半(如从1 dm到0.5 dm),将使第一个与第三个(+25°与+205°=180°+25°),第二个与第四个(-65°和+115°=180°-65°)变得难以区分]。

Biot 发现,观测到的旋光度 α 与盛旋光活性液体或溶液的器皿的长度 l 和溶液浓度 c(纯液体时为密度)成正比,即 $\alpha=[\alpha]\cdot c\cdot l$(Biot 规则)。比例常数$[\alpha]$依赖于所选的单位,在旋光测定法中,通常,$l$ 的单位为 dm(分米),因为样品池的长度常常为0.25 dm、0.5 dm、1 dm 或 2 dm,c 的单位为 g/mL(克/毫升)或 g/100 mL,测试溶液时人们更愿意用后一种单位。因此

$$[\alpha]=\frac{\alpha}{l(\mathrm{dm})c(\mathrm{g/mL})}=\frac{100\alpha}{l(\mathrm{dm})c'(\mathrm{g/100\ mL})} \tag{1.1}$$

其中$[\alpha]$的值,即比旋光度,还取决于波长和温度,它们通常分别用下标与上标来表示;因此,$[\alpha]_{\mathrm{D}}^{25}$ 即意味着这一比旋光度值是在钠D线(波长589 nm处)和25℃下测定的。此外,$[\alpha]$还取决于溶剂,在某种程度上还与浓度有关(在 Boit 规则的浓度项中,他没有意识到这一点),因此这个值必须给以特别说明。通常是在括号中加入这样的信息来说明,因此 $[\alpha]_{546}^{20}-10.8\pm0.1$($c$ 5.77,95%乙醇)表示这一比旋光度值是在20℃下、546 nm 波长处、95%的乙醇中、浓度为5.77g/100 mL 的条件下测定的结果。溶剂与浓度的重要性是由于缔合现象所致,这将在第12章中详细讨论。

$[\alpha]$的量纲是$(\mathrm{deg\cdot cm^2})/\mathrm{g}$,而不是度[18]。在本书中$[\alpha]$将不给出单位[可以被理解为$10^{-1}(度\cdot \mathrm{cm^2})/\mathrm{g}$],(与所观察的 α 对照)也不以度给出。

对于纯液体,由于在特定温度下的密度是确定的,所以人们可以简单地描述所观察到的旋光度值与样品池长度,例如 $\alpha_D^{25}+44$(纯,$l=1$dm),纯(neat)一词(有时也用"homog"表示,意为均匀的)表明是没有稀释的(纯)液体的旋光度值。然而,即使在这种情况下,人们还是更愿意用比旋光度。因此,上面所谈到的液体的密度如果在25℃时为1.1,其比旋光度将为$[\alpha]_D^{25}+40$(纯)(44/1 × 1.1)[其中44是测量值,1是样品池长度(cm),1.1是密度,40是比旋光度的计算值]。

因为旋光度与偏振光束所遇到的分子数目成比例,如果两种物质的分子量①不同,但又具有相似的旋转偏振光的能力,分子量小的物质由于每单位质量具有较多的分子,将有较大的比旋光度值。为了抵消这一影响,并把旋光定在每摩尔基础上,人们定义了"摩尔旋光"这一术语,即比旋光度值与分子量的乘积除以100(这一除数是为了使摩尔旋光度的数值与比旋光度值保持在大约相同的标尺上。对于一个分子量是100的物质来说,摩尔旋光度值与比旋光度值是相等的),因此用$[\Phi]$来表示摩尔旋光度值

$$[\Phi]=\frac{[\alpha]\cdot M_w}{100}=\frac{\alpha}{l(\mathrm{dm})\cdot c''(\mathrm{mol}/100\ \mathrm{mL})} \tag{1.2}$$

由于溶剂化和缔合现象的介入,溶剂的选择对于极性化合物的旋光度值的影响尤为突出(参阅第12章)。比旋光度值随溶剂而变化是普遍的,然而使旋光度值符号改变这一情况却不常见。尽管如此,本书还是详尽报道了许多例子(第12章)。pH对酸、碱的旋光度影响也是常见的,符号改变的情形也有报道。例如,(*S*)-(+)-乳酸,在水中它是右旋的,而它的钠盐却为左旋[19],对于L-亮氨酸,在水中为左旋,但在盐酸溶液中为右旋[20]。

一个更为显著的旋光度值由正变负的例子是2-甲基-2-乙基琥珀酸[21]。它的三氯甲烷溶液(含0.7%的乙酸)被稀释时,在浓度达到6.3%时,旋光度符号发生变化(此时旋光度值为零)。这种现象(推测是由于缔合原因)被限制在低极性的溶剂($CHCl_3$ 或 CH_2Cl_2)。在乙醇溶剂、吡啶、二甘醇二甲醚或乙腈中则没有观察到旋光度符号的改变。2-甲基-2-乙基琥珀酸还是这样一个例子,其一个对映体的存在,以超出部分抵消它的明显方式影响着另外一个对映体的旋光度值[22,23]。这几点还将在后边继续讨论(第12章)。

参考文献

[1] Malus, E. L. *Mem. Soc. d'Arceuil* **1809**, *2*, 143.

[2] Biot, J. B. *Mem. Cl. Sci. Math. Phys. Inst. Imp. Fr.* **1812**, *13*, 1.

[3] Arago, D. F., *Mem. Cl. Sci. Math. Phys. Inst. Imp. Fr.* **1811**, *12*, 93, 115.

① 分子量现已不允许用,应改为相对分子质量,为方便读者本书未改。

[4] Biot, J. B. *Bull. Soc. Philomath. Paris*, **1815**, 190.
[5] Haüy, R. J. *Traite de Mineralogie*, Chez Louis, Paris, 1801.
[6] Herschel, J. F. W. *Trans. Cambridge Philos. Soc.* **1822**, *1*, 43.
[7] Pasteur, L. *Ann. Chim. Phys.*, **1848**, *24*[3], 442.
[8] Pasteur, L. Two lectures delivered before the Société Chimique de France, Jan. 20 and Feb. 3, 1860. English transl. Richardson, G. M., ed. *The Foundations of Stereochemistry*, American Book Co., New York, 1901 or Alembic Club Reprint, No. 14.
[9] (a) van't Hoff, J. H. *Arch Neerl. Sci. Exacles Nat.* **1874**, *9*, 445; see also *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1875**, *23*[2], 295. English transl. Richardson, G. M. (see ref. 8) and Bentley, O. T., eds., *Classics in the Theory of Chemical Combination*, Classics of Science, Vol. 1, Dover Publications, New York, 1963; reprinted by Krieger, Malabar, FL, 1981. (b) van't Hoff. J. H. *La Chimie dans l'Espace*, Bazendijk, Rotterdam, The Netherlands, 1875.
[10] Le Bel, J. A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1874**, *22* [2], 337; see also Richardson, G. M. (ref 8).
[11] Kelvin, Lord. *The Second Robert Boyle Lecture* in *J. Oxford Univ. Junior Scientific Club* **1894**, [18], 25.
[12] Whyte, L. L. *Nature*, **1957**, *180*, 513; *ibid*. **1958**, *182*, 198.
[13] Mislow, K. *Introduction to Stereochemistry*, Benjamin, New York, 1965, p. 52.
[14] Cahn, R. S., Ingold, Sir C., and Prelog, V. *Angew Chem. Int. Ed. Engl.* **1966**, 5, 385.
[15] Monkhorst, H. J. *Chem. Commun.* **1968**, 1111; Hoffman, R., Alder, R. W., and Wilcox, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 4992.
[16] D. Röttiger and G. Erker, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 812.
[17] Wheland G. A. *Advanced Organic Chemistry*, 3rd ed., Wiley, New York, 1960.
[18] Snatzke, G. Personal communication to S. H. Wilen, 1989/90.
[19] Borsook H., Huffman, H. M., and Liu, Y.-P. *J. Biol. Chem.* **1933**, *102*, 449.
[20] Stoddard M. P. and Dunn, M. S. *J. Biol. Chem.* **1942**, *142*, 329.
[21] Krow, G. and Hill, R. K. *Chem. Commun.* **1968**, 430.
[22] Horeau, A. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 3121.
[23] Horeau, A. and Guetté, J. P. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 1923.



第2章 结　构

2.1 含义、分级、内坐标、异构体

我们已经看到(1.1节),静态立体化学与分子的形状(分子构筑或分子结构)有关。国际纯粹和应用化学联合会(International Union of Pure and Applied Chemistry, IUPAC)[1]的命名规则对"结构"一词并未给出明确的定义;我们将在晶体学意义上使用表达组成分子的所有原子在空间位置的术语。因此,分子结构或许可以根据原子的笛卡儿坐标,或者根据晶体学中属于三斜、单斜、三方和六方晶系晶体的非直角坐标来定义。

出于诸多原因(参阅2.6节),采用"内坐标"将更为方便:键长(或距离)r,键角 θ 和扭转角 ω 或 τ。由于分子的绝对位置和方向没有结构上的意义,所以只需要指明分子内原子的相对位置。这样对于一个双原子分子 A—B(图2.1),其结构通过A、B原子的特性和它们中心之间的键距 r 就可以完全定义。对于一个三原子分子ABC(图2.1),除核A、B和C的本性、它们的连接方式(即哪个原子与哪个原子相连)和键长 A—B(r_1)、B—C(r_2)外,我们还必须指明键角 θ。对于一个四原子分子ABCD来说,情况将稍微复杂一些:除了这些原子的特性、连接方式、键长 r_1、r_2 和 r_3 以及键角 θ_1 和 θ_2 外,为了固定所有四个原子A、B、C和D的位置,还必须指明扭转角 ω(图2.1)。扭转角 ω 被定义为平面ABC和平面BCD之间的夹角(图2.2);这个角度不仅有大小,而且还有方向。如果从ABC平面转到BCD平面(从前至后)是顺时针(图2.2)的,ω 为正;如果它是逆时针(图2.2)的,ω 为负。在确定 ω 的符号时,观察ABCD的方向无论从AB看至CD,还是从CD看至AB都无关紧要。

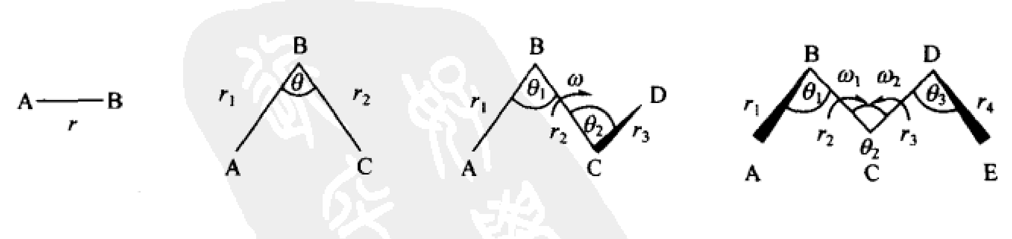


图2.1 内坐标

分子中每增加一个原子(如ABCD—E中的E),就需多确定三个坐标:键长D—E、键角 θ(CDE)和扭转角 ω(BCDE)。因此,对于一个非线性的 n-原子分子

的独立坐标总数是 $3n-6$；对于一个 n 原子链，它们很可能呈现 $n-1$ 个键距（第一个原子没有距离）、$n-2$ 个键角（前两个原子没有键角）、$n-3$ 个扭转角（前三个原子没有扭转角）。图 2.1（右）展示的即是这样一个例子（5 个原子，9 个坐标）（对于有支链的分子、环状分子或具有三个或三个以上的共线原子的分子，情况会更为复杂）。

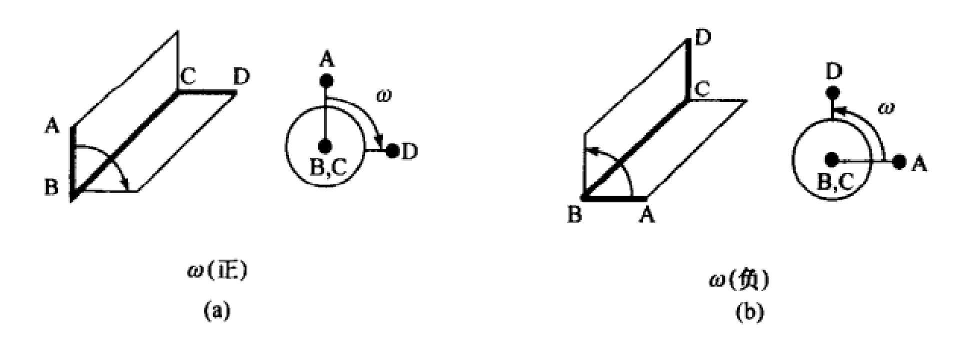


图 2.2 扭转角

尽管扭转角从一个分子到另一个分子会有很大的变化，甚至键角也会大大偏离标准值（例如，在丙烷中正常的 CCC 键角从 112°减至在环丁烷中的 88°），而键长一般说来非常稳定（但也有例外，参阅 2.2 节和 2.7 节）。常见的与碳相连的标准键长列于表 2.1 中[2]。

表 2.1 标准键长

单位	C—C	C═C	C≡C	C—H	C—F	C—Cl	C—Br	C—N	C—O	C═O	C—S
Å	1.53	1.34	1.20	1.09	1.38	1.77	1.94	1.47	1.43	1.22	1.82
pm	153	134	120	109	138	177	194	147	143	122	182

虽然通过坐标体系（笛卡儿坐标、内坐标或其他类型的坐标）就可以将结构完全描述出来，然而我们却发现，从概念的角度出发把结构进一步划分（分级）为构造和立体化学部分则更为方便。立体化学方面进而又可以分级为构型和构象（如果遇到困难，参阅下文）。这样，结构将包含构造（连接方式）、构型和构象（参阅下文）。

我们认为，"异构体"是那些具有相同组成和分子量，但性质不同的一类物质。在分子水平上，这样的物质具有相同数目和种类的原子，但结构不同。此外，这种结构差异可以体现在构造上（构造异构体）、或立体排布上（立体异构体）。立体异构体进一步又可以体现在不同的构型（构型异构体）上（参阅 2.3 节、2.4 节）、或具有相同构型，但不同的构象（构象异构体）上。立体异构体的另一种亚分类将在第 3 章中讨论。

在晶体中，分子的位置和组成它们的原子可以明确定义。在我们忽略微小的原子运动时，晶体中的分子或许可以被认为是具有定义明确的外形、对称性和

大小的刚性物体,并有可能用刚性模型精确地表达出来。然而,这种刚性并不存在于流态(液体、溶液和气体)中。分子振动越大,键长和键角就越难确定,而且在某些例子中,如三乙胺(NRR′R″)的翻转或“伞形运动”,或围绕单键的旋转(扭转),如围绕 $ClH_2C—CH_2Cl$ 中心键的旋转,都可以产生完全不同的结构。这些经常在室温下迅速发生的变化使人们不禁会问“分子”的真正含义是什么。通常,该术语被定义为“化学物种的最小实体”。在这个定义中它隐含着这些实体是完全相同的,但真实的情形或许并非如此。众所周知,物种氯环己烷(图 2.3)由两种分子组成:一种是分子中的氯原子处于平伏键;在另一种分子中氯原子处于直立键。在该物种的红外谱图中,这两种类型的分子可以被清晰地分辨出来,如它们有不同的C—Cl拉伸频率。然而,在大部分情况下,如在蒸馏、色谱或化学反应中,氯环己烷显得是一个均匀物质。甚至这种表象还要取决于观察温度。在室温下,氯环己烷只有一种简单的 NMR 谱,因此它们仅有四个不同的 ^{13}C 信号。但在 −100℃,即恰在“融合”温度下(参阅 8.4.4 节),人们会看到图 2.3 中的两个结构的独立谱图,碳信号的数目由 4 变为 8。因此,氯环己烷很清楚是由两种分子组成,但这些分子是否能被清晰地识别出来,还涉及观察技术(分离、NMR 或 IR)和温度。在 −150℃ 下,这两个不同的氯环己烷异构体确实能被分离开来[3](参阅 11.4 节)。

Cl = Cl H ⇌ Cl H

图 2.3 氯环己烷

2.2 构 造

术语“构造”蕴涵着分子中原子的数目、种类和连接方式。构造或许可以用二维(two-dimensional,简称 2D)图来表示,在该图中原子间互相以键(单键、双键或叁键)相连接。另一种表示方法是 n^2 矩阵(对于一个含有 n 个原子的分子),在矩阵中的元素可以是零,它代表非键原子,或者是 1、2 和 3,它们分别代表用单键、双键和叁键连接的原子。因此,异构体分子乙醇和二甲醚(两者的分子式都是 C_2H_6O)可以用图式 **A** 和 **B**[4,5]表示,或用下面的矩阵式 **C** 和 **D**[6]表示(这种矩阵式对计算机处理尤为有用)。这两种分子在连接上明显不同,是构造异构体。这些异构体或许可以通过衍射实验来区别,但更简单的方法,如酸性、挥发性(反映氢键的存在与否),或者用光谱方法观察乙醇中的羟基,使用起来或许更为方便。

$$\begin{array}{ccccccc} & H_4 & & H_2 & & & \\ & | & & | & & & \\ H_5- & C_2 & - & C_1 & -O- & H_1 \\ & | & & | & & & \\ & H_6 & & H_3 & & & \end{array} \qquad 和 \qquad \begin{array}{ccccccc} & H_3 & & & H_4 & \\ & | & & & | & \\ H_2- & C_1 & -O- & & C_2 & -H_5 \\ & | & & & | & \\ & H_1 & & & H_6 & \end{array}$$

A　　　　　　　　**B**

	C_1	C_2	O	H_1	H_2	H_3	H_4	H_5	H_6
C_1		1	1	0	1	1	0	0	0
C_2	1		0	0	0	0	1	1	1
O	1	0		1	0	0	0	0	0
H_1	0	0	1		0	0	0	0	0
H_2	1	0	0	0		0	0	0	0
H_3	1	0	0	0	0		0	0	0
H_4	0	1	0	0	0	0		0	0
H_5	0	1	0	0	0	0	0		0
H_6	0	1	0	0	0	0	0	0	

C

	C_1	C_2	O	H_1	H_2	H_3	H_4	H_5	H_6
C_1		0	1	1	1	1	0	0	0
C_2	0		1	0	0	0	1	1	1
O	1	1		0	0	0	0	0	0
H_1	1	0	0		0	0	0	0	0
H_2	1	0	0	0		0	0	0	0
H_3	1	0	0	0	0		0	0	0
H_4	0	1	0	0	0	0		0	0
H_5	0	1	0	0	0	0	0		0
H_6	0	1	0	0	0	0	0	0	

D

为了画出构造式或构筑连接的矩阵式，人们必须确定，在一个已知结构的分子内两个特定原子间是否存在一个键。由于实验中很难测定所讨论的原子间的电子密度(参阅2.5节)，通常用以下方式来画键：①满足原子的正常价键；②要考虑原子间已知的成键或非键的距离。如果两个碳原子的核间距小于160 pm(1.6 Å)，通常认为它是键合的[单键半径的总和为153 pm(1.53 Å)，参阅表2.1]；但如果核间距大于270 pm(2.7 Å)[van der Waals半径的总和是340 pm(3.4 Å)]，则认为它是非键合的，在这个范围中间的核间距值很少见到。

Pauling[7]下了一个更为实用的定义："如果两个原子或原子团间存在的作用力使它们可以形成具有足够稳定性的聚合体，使化学家们能够方便地认为它们是独立的物种，那么就可以认为在它们之间存在着化学键。"这个依据能量而非几何学的定义主要应用于分子间键。因此我们可以把乙酸二聚体(图2.4，**A**)中的氢桥看作是真实的键，因为甚至在气相中这种二聚体也存在，并影响到它的沸点和红外光谱；相反，我们不能期望把两个甲硫醇分子CH_3SH(图2.4，**B**)间的氢键看作是化学键，因为在该物质的性质中它几乎不表现出来。在可以形成分子内氢键的类似物中，我们可能不会注意连接乙二胺分子(图2.4，**C**)两端的微弱的氢键，但我们却不能忽视多肽(图2.4，**D**)中肽单元之间的氢键，因为这些氢键在蛋白质的二级结构中起着重要的作用。

在2.1节中我们讨论了结构的均一性问题。构造异构现象提供了包括各种时间标度的例子。例如，乙酰乙酸乙酯的酮式**1**和烯醇式**2**在平衡中共存，呈现有明显差异的NMR谱，在石英设备中通过减压蒸馏可以把两者分开。但是在痕量碱存在下加热时，它们变得"互变异构"起来，也就是说，迅速地达到平衡。在

这种情况下，这两个物种不再能够分离，甚至它们的 NMR 谱也融合了。尽管如此，这两个分子物种依然共存，用 IR 光谱或用碱中和后小心地分离，很容易证实这一点。

$H_3C-C(=O\cdots H-O)(-O-H\cdots O=)C-CH_3$ **A** 但是 $CH_3S-H\cdots SCH_3$ **B**

$HN(CH_2-CH_2)NH_2\cdots H$ **C** $O=C-N(H)\cdots H-N-C=O$ **D**

图 2.4 氢键

$$CH_3-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-CH_2-CO_2C_2H_5 \rightleftharpoons CH_3-\underset{\underset{OH}{|}}{C}=CH-CO_2C_2H_5$$

1 **2**

另一个称为“价键互变异构现象”的互变异构现象例子是以瞬烯(图 2.5)为代表的化合物。如图 2.5 所示，由于该分子键迁移的可能性，使得它存在 1 209 600 (10！/3)种结构。这些结构是简并的(即除了原子的编号外，都是重叠的)，但是在室温下，^{13}C NMR 谱或许可以区分出乙烯型、烯丙型、环丙烷型等碳原子。然而，当加热到 100℃时，键的迁移，或者说重组(流动)会变得如此之快，以至于碳原子在 NMR 谱的时间标度上失去它们有差异的特征，故只能看到一个^{13}C 信号。尽管如此，仍有超过 10^6 个流动结构共存；NMR 谱对应的是这些结构的平均结果，而不是某一真实的、唯一的分子[8]。

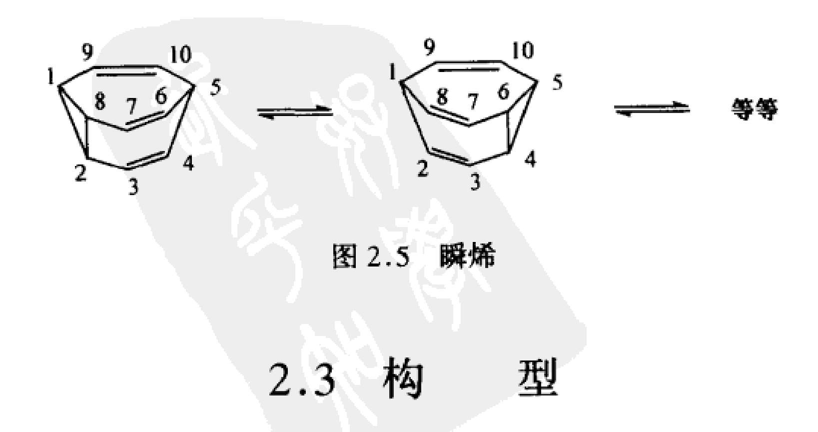


图 2.5 瞬烯

2.3 构 型

然而，相同构造的分子可能会有不同的结构。这样氟氯溴甲烷(CHFClBr)虽

然只有唯一的一种连接方式,但却有两个对映体(彼此呈不可重叠的镜像结构,图 2.6)[9~11],这些分子被认为是构型不同。同样,当用 IR 光谱法观察物质 1,2-二氯乙烷时[12],人们发现至少有两种不同的异构体共存,旁式与反式(图 2.7);这些异构体结构被认为是构象不同。图 2.7 展示了 1,2-二氯乙烷的三个交叉式构象异构体。结构 **A** 和 **C** 是对映异构的,所以用 IR 光谱法(或用任意一种其他的标量观察,参阅第 33 页)无法区分。

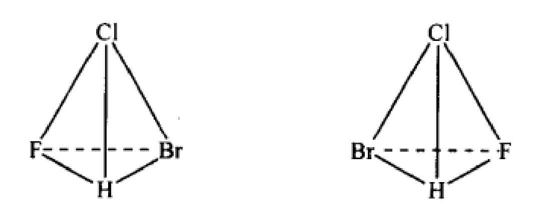


图 2.6 CHFClBr 的对映体

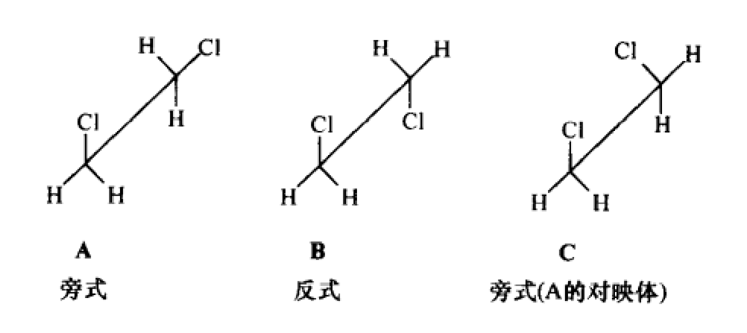


图 2.7 1,2-二氯乙烷

与用键连接的原子二维(2D)图表示的构造大不相同的是,构型与构象是用结构的三维(3D)图或立体化学部分来体现。人们用以区分构型与构象的最基本点是,假定构型的差别是键角的差别,而构象的差别则涉及扭转角的差别(在两种情形中,还包括专有符号的差别)。假如我们分析一个四原子 A、B、C 和 D 的组合,可以设想出两种如图 2.8 所示的不同类型的连接方式。在式 **a** 中,设有恒定的A—B、B—C、C—D键距和恒定的键角 ABC 和 BCD,那么在绕着 BC 键旋转,也就是改变 ABC/BCD 的扭转角 ω(ABCD)时,可以产生无数的结构。这些结构被认为是构象的不同。这些构象差异(也可参阅图 2.2 和 2.7)独立于原子 A、B、C、D的本质;该式中即使全部原子都相同(即在 A—A—A—A 中),只要任意三个原子不在同一条直线上,它的构象依然可以确定。相反,式 **b** 不存在构象的可变性;但如果 B≠C≠D,也就是说,如果原子 A 是手性的[或是立体源的(参阅下文的讨论)],就存在在如图 2.6 所示类型的两种可能的排布。这两种排布被认为是构型的不同。

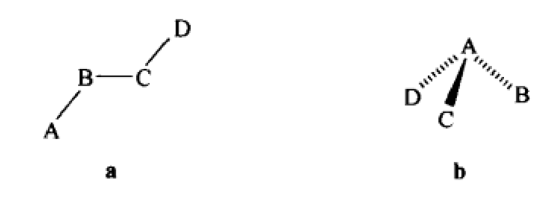


图 2.8　四原子组合

如果人们从 B—C—D“三脚架”(A 是该三脚架的顶点)的一面观察分子 **b** 和它的镜像(对映体),可以看到如图 2.9 所示的两种不同排布。在前者中,B—C—D 的次序是顺时针排布,而后者为逆时针排布[前者在 Cahn-Ingold-Prelog 体系会被描述为 *R*(参阅第 5 章),后者为 *S*]。这种差别意味着配体 B、C、D 对着中央原子 A 的 3D 角在两种构型(*R* 或 *S*)中有相反的符号。

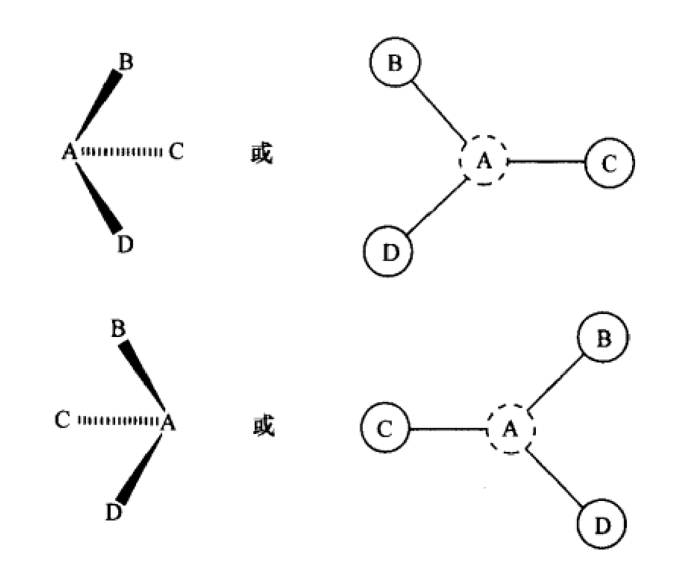


图 2.9　三角式

上述定义的构型和构象不能通过能垒的考虑来彼此区分。相反构型分子间的能垒可以非常小,如 NMeEtPr[甲乙丙胺,8 kcal/mol(33.5 kJ/mol)];中等大小的,如 PMePrPh[甲基苯基丙基膦,32.1 kcal/mol(134 kJ/mol)][13,14];或者大的,如四取代的甲烷(在图 2.8 中所示的结构中,通过加上第四个配体,**b** 就被改变了)。在所有这三种情形中,这些对映体都被认为是构型上的不同。

把 **b** 类型分子常常归入构型异构现象的范围内考虑,**a** 类型分子的图像却没有那么清晰。稍后可以看出,该类型结构覆盖了很广范围的物种。

2.4 构 象

参考图 2.1 可知，构造与构型的定义不足以确定分子中原子在空间的位置，因为扭转角 ω 的变化可以造成结构的差异，如图 2.7 所举的例子。因此为了完整地描述结构，必须指明扭转角。对于指定构造和构型的分子，“构象”意味着围绕所有键旋转而形成的不同排布，这些排布可以通过所有相关的扭转角的符号和大小来定义。构象可以通过标明扭转角(图 2.2)的准确大小和符号被准确描述，也可以通过标明这些扭转角的范围被粗略描述。由于扭转角的准确值，尤其是处于液态和气态的分子经常是不知道的，因此人们更愿意使用后一种方法。表 2.2 和图 2.10 总结出一个适当的分类体系[15]。

表 2.2 扭转角的划分(Klyne-Prelog)

扭转角 ω/(°)	名称	符号
−30～+30	顺叠式	sp1)
+30～+90	+顺错式	+sc2)
+90～+150	+反错式	+ac
+150～−150	反迫式	ap3)
−150～−90	−反错式	−ac
−90～−30	−顺错式	−sc2)

1) 名称“顺”(*syn*)或“重叠的”(*eclipsed*)通常被用于 $\omega\approx0°$；

2) 名称“旁或错”(*gauche*)通常被用于 $\omega\approx60°$；

3) 名称“反”(*anti* 或在少数情况下用 *trans*)通常被用于 $\omega\approx180°$。

许多构象，如乙烷的重叠构象，并不对应能量的最小值。图 2.7 所示的 1,2-二氯乙烷 $ClCH_2CH_2Cl$ 的构象却对应能量最小值，它们可以被称为“构象异构体”(conformational isomers 或 conformers)。非环分子的构象将在第 10 章详细讨论。

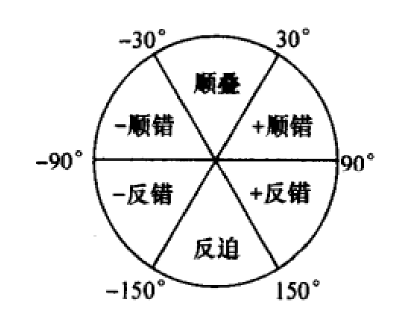


图 2.10 扭转角的划分(Klyne-Prelog)

这里我们以两个有些许微妙的例子结束本节的讨论。氯环己烷(图 2.3)的环翻转是一个构象变化；这两个异构体的不同体现在扭转角上，而非键角上(尽管在翻转的过程中键角一定会有些变化)。1,4-二甲基环己烷的顺式和反式异构体(图 2.11)在构型上的确不同，但每一个个别构型异构体的环翻转式(分别对应着 **A/B** 或 **C/D**)彼此间却仅仅是构象不同。顺式-1,2-二甲基环己烷的环翻转式(图 2.12,**A**,**B**)也仅是在构象上不同，尽管这两种形式互为对映体(参阅 11.4.3 节和图 11.20)。

图 2.11　1,4-二甲基环己烷

a. 构象变化。顺式和反式异构体在构型上不同

图 2.12　顺式-1,2-二甲基环己烷

2.5　结构的测定

确定一个分子的结构，可以分别对该分子的构造、构型和构象进行研究，也可以同时测定。在本书中我们将不涉及对构造的独立研究；构型的测定将在第 5 章讨论，而构象部分则安排在第 10 和第 11 章。这里我们将简要地讨论结构的完整测定中最重要的方法：X 射线、中子衍射分析、电子衍射和微波光谱法。前两种应用于固态；后两种应用于气态。尚无多少在液态和溶液中直接测定结构的方法；结合普通坐标分析的 IR 光谱法的应用受到很大的限制，人们曾经认为镧系位移试剂的 NMR 是一种强有力的方法，但实际上其应用也很有限。人们也曾在向列相中应用 NMR 方法；最好的方法可能是具有核 Overhauser 效应（NOESY，参阅第 18～19 页）定量估算的 2D NMR。

迄今为止，X 射线衍射是晶体物质结构测定的最有力技术[16,17]，从很容易形成晶体的最小分子（如果必要，可以在低温下进行测定），到如蛋白质之类的大分子物种。在此方法中，适当波长的 X 射线照射到长度为 0.1～1 mm 的所研究物质的单晶上。X 射线被原子中的电子而不是核散射，散射辐射的干涉作为衍射图形被记录下来。

如果人们知道化合物的结构，就能清楚地计算出该衍射图形，但我们所期望的

相反过程却没有那么简单。随散射密度变化(傅里叶变换)的"结构因子"在结构的测定中起关键作用,它包括数值与相位。散射图只提供结构因子的数值,没有给出(至少是没有直接给出)结构因子的相位。那么,在解析结构之前,必须获得缺少的相位信息。

一个经典的解决相位的方法[18](已不再广泛使用),是在分子中引入一个重原子(通常选用周期表第二长周期或更重的元素)。在晶胞中重原子的位置通常可直接从衍射图中确认,然后测定出众多散射振幅的相位(晶胞是分子完整的三维排列中最小的几何单元,它沿晶轴平移而形成,通常包含一个以上的分子)。这一过程导致了"尝试结构"的建立,从这个结构中经最小二乘法"修正",获得改善的原子坐标和保持不变的散射振幅的相位。精修包括从尝试结构中获得的衍射图形的计算,然后校正,直至获得与 R 因子符合一致的结构(参阅下文)。重原子的引入通常涉及衍生物的形成,如对溴苯甲酸盐,但只要在结晶的溶剂中含有重原子就能满足需求[19]。

1985 年的诺贝尔化学奖承认了 Karle 和 Hauptmann[20]的开创性工作,使得用"直接法"解决相位问题成为可能。该方法包括强度数据的数学处理(符号加法),它是当今处理中等大小分子,包括比较大的有机结构的常规方法[21,22](关于潜在的大分子的应用,可参阅文献[23]);直接法避免了重原子的可能干扰,因而它比重原子法提供了更精确的结构数据。

X 射线分析的先决条件是拥有良好的可用晶体。该晶体不需要很大,但必须是单晶,而不能是孪晶。由于在晶体中发生分子振动,所以衍射分析确定的是原子的平均位置。原子的热运动在分析中会被评估;沿三个轴向的"温度因子"代表热运动的均方振幅。通常情况下,这些振动是各向异性的(即沿三个轴方向上有不同的分量),因此在绘制分子中原子的位置时,会使用椭球或"橄榄球"。有时,在分子的某些特殊部位的原子的振动是如此之大,以至于难以确定这些原子的位置;在这种情况下,我们说在这个结构的特定部位存在着动态无序性。更为普遍的是,"无序性"(静态无序性)是由于两种不同结构的共存所引起(如在晶体中同一分子[24]的两种不同构象,它可以导致结构的曲解[25])。由热运动所造成的原子位置的不确定性可以通过在低温下的晶体学方法的操作而减小。

X 射线结构测定拟合的好坏(在精修时很重要,参阅上文)可以用 R 因子(拟合因子)来表示,它是观察的结构振幅与过渡结构或最终结构计算出的振幅一致性的度量。R 越小,说明拟合得越好。

$$R = \left[\frac{\sum(|F_{观察}|^2 - |F_{计算}|^2)}{\sum |F_{观察}|^2}\right]^{1/2}$$

式中:F 值是结构因子的绝对值。

中子衍射分析[26,27]，有时作为X衍射法的补充来使用。它要求来自原子反应器的强中子流的有效性，被检测的晶体必须比X衍射法所使用的晶体大一些。它有几个优势，其中主要的一个是，对于轻原子中子(与X衍射相比)来说，有大得多的散射能力，诸如氢原子、氘原子或者锂原子。X衍射图中的氢原子的定位是不精确的，因为它通常是建立在观察到的电子密度与计算时忽略掉的氢原子之差上。在某些情况下，氢原子的定位仅仅建立在模型思考的基础上；相反，中子衍射给出精确的氢原子或氘原子定位。优先考虑氘代化合物的测定，因为氢原子强烈地吸收中子，从而严重地降低衍射图的强度。

电子衍射[28]是一种在气相中测定结构的方法。撞击电子的散射主要由原子核引起，该方法提供成键与非键原子间的核间距。获得的键长数据比X衍射法更为精确，但是它的应用范围则限制在相对较小的分子，这不仅是由于要求样品有明显的挥发性，还由于随着原子数目平方的增加解释衍射图的困难。它的应用范围可以通过与别的技术，如微波、或振动光谱(参阅下文)、或推算法(参阅2.6节)[28]来扩展。在第11章中我们将会看到该方法对于确定构象异构现象是非常有用的。

微波光谱法[29]是一种在气相中测定结构的替代方法，适用于具有偶极矩的小分子。这种方法主要提供所研究分子物种的偶极矩和惯性矩。为了获得结构数据，通常需要研究几个同位素取代的物种，然后把获得的信息组合起来。由于需要使用几个不同的物种，由于潜函数的非和谐性及其他因素，微波法所获得的键距与衍射方法测定的结果通常会产生轻微的系统性偏差。这个问题已经被广泛地讨论[30]。用微波光谱法测定结构，正如电子衍射法一样，可以通过结合理论计算来扩大其应用范围[31](参阅下文)。

普通坐标分析是一种利用IR和Raman光谱数据对所有振动频率进行彻底解释的一种推测结构的方法。这项技术不常用来测定整体结构，而是局限于那些可提供大量光谱信息，且分子量相对较小的分子。

当今测定溶液中完整结构的最实用方法无疑是2D NMR。其主要的(但不是唯一的)工具是质子相关波谱法(COSY)和通过NOESY(nuclear Overhauser and exchange spectroscopy)测定的核Overhauser效应[32]。这些工具最富有成效的应用是在多肽、小的蛋白质和核酸的结构分析上[33]。这里仅对该方法做简要的讨论。

COSY和NOESY的结合被用于将质子共振信号归属到属于肽链中各个氨基酸的质子。通常只有同碳和邻碳质子的偶合足以强到在质子-质子COSY谱上产生交叉峰，尽管这种方法能够被扩展到更远程的偶合。因此丙氨酸的低场—C$\underline{H}$(NH_2)—质子可以被单独地识别出来，因为它是自然界生成的氨基酸中唯一能与甲基：C$\underline{H}_3$—C$\underline{H}$(NH_2)—CO_2H偶合的质子，尽管在苏氨酸C$\underline{H}_3$—C$\underline{H}$OH—CH(NH_2)—CO_2H中也产生一个更低场的质子和甲基的偶合。核Overhauser效应(NOEs)也可被用来测定在同一残基中彼此靠近的质子，如在

芳香残基 Ar—CH_2—中的邻位质子和 α-质子,以及那些彼此处于 1,3 位(H—C—C—C—H)的质子。然而,它的更大用处在于识别不同残基中相互靠近的质子。因此 NOEs 可以看出次序残基中的质子,特别是在如—CH—CO—NH—的结构中 CH/NH 的质子,因此它将有助于残基序列的确定。然而,也发现 NOEs 出现在序列上不同,而在空间上彼此靠近的残基,如在 α-螺旋和 β-折叠片中;因此,它们为推断构象提供了一个有力工具。因为 NOE 与距离的 6 次方成反比,所以观察到 NOE 效应的质子间的距离必须在大约 500 pm(5 Å)以内。在 NOE 活性质子间 NOE 强度的基础上,人们正在开始就它们间的距离做出结论。

从特别是^{15}N 或^{13}C 标记的肽的 NMR 研究中可以获得额外信息,氮标记尤为有用,因为它更易生成,还由于它在杂核 COSY 和 NOESY 中特别有用。有时可以从酰胺的质子交换速率中获得信息;虽然通常它们的交换非常之快,但在肽的二级结构中强的氢键键合的或埋藏在蛋白质中的酰胺质子,致使它们的交换在 NMR 时间标度内变得缓慢。最后,相当重要的是,NOESY 还能用来解释多肽(如在蛋白质的四级结构中)、核酸(如在双股螺旋中)、带有蛋白质的核酸、带有药物的核酸的分子间缔合。

因为对化学家而言,确认他们正在研究的分子结构,或如果该结构不在手边,而要确认化学上类似的分子结构常常是很重要的,所幸的是有许多已被精确测出结构的分子列表[2,34,35]可以使用(也可以参考文献[36]中关于剑桥的晶体数据库)。

2.6 结构的推算

假设人们按照适当的序列把原子拼接在一起形成一个分子,他们应该能够依据量子力学原理计算出这些原子的哪一种排布相应于目标分子所有能量中的绝对最小值。那么,这种排布也应相应于真实的结构(对于该问题的概述参考文献[37])。

在实践中这种方法受到限制。通常结构、能量和其他性质是从 Schrödinger(薛定谔)方程推导出来的,该方程的精确解仅对非常小的分子,如 H_2 是可能的,但对大一些的分子已发展出各种近似方法,而且非常有效。其中最强有力的当推被冠名为从头计算的方法[38,39]以及密度函数法[40,41]。由于依赖细节(基矢大小、电子相关包含的程度),这些结果也许或多或少是精确的;一般说来,最精确的方法要求最长的计算时间。由于计算机运算能力的局限性(然而,这一点正在逐步提高),用任何一种特殊方法得到的结果的精确度与所处理分子的大小成反比。最好的情形是,分子的能量可以被计算[42]至小于 1 kcal/mol(这是计算构象差所需要的精确度;参阅第 10 和 11 章),但今天,能够获得这种精确度的方法被局限在少于 100 个原子的分子中。更大的分子可以通过所谓的半经验法[43]——一种不同于从头计算的方法——来处理,它结合了从有限数目的化合物中获得的实验结果的参数;这些方法通常不如从头计算法可信。

必须意识到这些计算针对的是孤立分子，也就是气相中的分子。固态中的结构可能相似，因为堆积力的相对值常常很小，除了发生分子间氢键或其他强静电作用时的情形。但是，由于很强的缔合以及溶剂化能，使得由气态中计算的数据通常不能用于液态。人们正努力将溶剂考虑成为特殊的相互作用[44]，或将它归入大溶剂层中的溶剂化能中[45]。

Westheimer 和 Mayer[46]以及 Hill[47]提出了一种不同的方法，该方法在所研究分子的复杂性上受到更少的限制。在本方法中[48～50]，人们通过“机械的”方式计算出(假想的)分子中原子的特定排布超过最低能量的过剩能(“立体能”)，此最低能量是“剔除”某些类型的相互作用(参阅下文)后，该排布所具有的最小能量。

人们根据许多贡献来表达这种能量：键伸展或压缩张力、键角和扭转角张力、非键相互作用、静电相互作用和溶剂化能(在液相中)。然后人们(利用计算机程序)改变这些参数，最终达到总能量的最小化。最小能量处的几何图形被认为是所研究分子真实的预测结构，绝对最小能量加上在计算最小能量时残留的立体能的总和被看成是生成热。零点能和热能必须校正。幸运的是，人们常常热衷于计算异构的构型或构象间的能差。在这种情况下，绝对最小能项抵消掉了在两个异构体间能量上的差异。

这种方法允许分子结构和能量两者的推算。它有时被称为“分子力学法”、“能量优化法”或“力场法”。第一个和首选的名称来源于张力参数从根本上是以经典力学的方式来计算这样一个事实。力场这个名称来自这样一种思维，即原子排布处于为了平衡结构其合力必须消失的原子间力的场中。

分子的总张力能 $V_{总}$可以详尽地表达为

$$V_{总} = V_r + V_\theta + V_\omega + V_{UB} + V_{nb} + V_E - V_S \tag{2.1}$$

式中：V_r 是由键伸展或压缩引起的能量(所有键的总和)；V_θ 是键角变形引起的能增加量(所有键角的总和)；V_ω 是扭转角偏离它们(能量)最佳点时变化的过剩能量的总和；V_{UB}是 1,3 原子间彼此的(Urey-Bradley)非键能(该项常包括在 V_{nb} 内)；V_{nb}是分子内剩余的非键能量的总和(包括更远距离的原子)；V_E 是分子内静电能量的总和；V_S 是分子的溶剂化能量。

如果想利用方程(2.1)找到一个分子的结构，人们应该从假定一个尝试结构开始(如可从分子模型中获得；参阅 2.7 节)，并利用合适的计算机程序从方程(2.1)中计算能量。然后允许人们在计算机上改变坐标，并重新计算能量。这样计算机便可给出与原来试验结构稍有变形的所有结构的能量；从这些能量中选出最低的那一个，然后总是沿着在能量上“最陡直下倾”的途径，以同样的方式重复操作。这个过程一直继续，直至在最小能量处找到所有进一步的变形均产生较高能量的结构。在此点计算出能量和原子坐标(结构)。一个比较常出现的问题是，在局部最小化中最终获得的结构甚至要比最稳定结构的能量高出许多[50,51]。以不同的实

验结构开始搜索，常常可以避开这一“陷阱”，这样如果人们以丁烷旁式(10.1.1节)附近的实验结构开始，或许会找到一个稍有变形的旁式图像作为最小值，但随后如果在反式附近重新开始，则后者将作为真实的具有最低能量的丁烷出现。

有关这种方法的更详尽描述建议查阅相应的综述文献(参阅上文)。

方程(2.1)中的几项中，与偶极分子有关的两项，非键相互作用项 V_{nb} 和静电项 V_E 值得特别的注意。这些项的实验信息比较缺乏；大量的表述曾被用于 V_{nb}[52]。所有这些能项拥有的一个共同特点是，在较大距离处时，吸引项占主导地位，而在近距离时，排斥项则占主导地位。这种情形在图 2.13 中给予了描述。在无限距离处，两个非键原子无相互作用($V_{nb}=0$)。随着原子的相互靠近，吸引力，即所谓的 London 力或色散力将产生作用，并引起能量的降低。相应于该力的能量被取名为 $-ar^{-6}$，其中 a 是常数，r 是核间距。系数 a 与相互接近的两个原子的极化度成正比；因此，在周期表中右偏下的原子，如 S、Br 或 I 将具有最大的(其他项目是相等的)相互作用力。

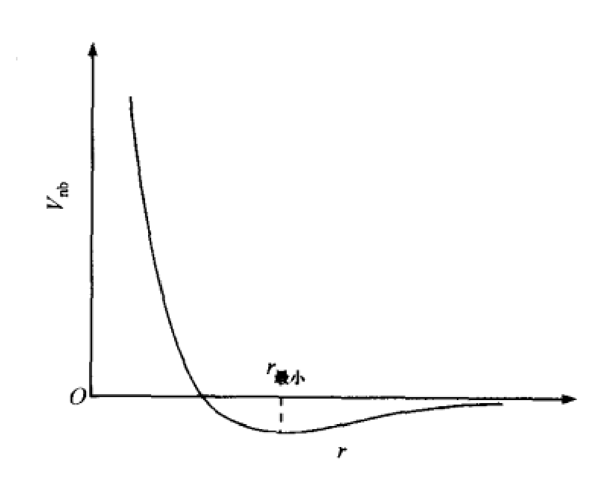


图 2.13 非键相互作用

在一个更近的距离处，排斥力将出现(由于闭合层排斥)。排斥能项被表达为核间距的负 12 次方(br^{-12}，其中 b 为常数)。在这种情况下，总非键势能 V_{nb} 将用方程(2.2)来表示

$$V_{nb} = -ar^{-6} + br^{-12} \tag{2.2}$$

它被叫做 6～12 或 Lennard-Jones 势能(以它的第一个提议者命名)；它被绘制在图 2.13 中。方程 2.2 暗含了在某一核间距处的能量最小值，这一核间距正是相互接近的两原子 A 和 B 的一个加和性质。指定这些原子的半径(也称之为 van der Waals 半径) r_A 和 r_B 将会很方便，其和 $r^* = r_A + r_B$ 近似地看作是在最低非键能处的核间距 r_{min}。应该明白，在此间距处 V_{nb} 是负值，而非零(事实上在 r_{min} 处净吸引力最大)。当 $r < r_{min}$ 时，V_{nb} 升高，并跨越零点能轴；当核间距继续变小时，变为排斥力。因此，非键相互作用既可以是吸引力，也可以是排斥力，这要取决于核间的距离。其他势能也被应用。

静电项 V_E[方程(2.3)]是一个库仑项(Coulombic term)

$$V_E = e_A e_B r^{-1} \epsilon^{-1} \tag{2.3}$$

式中：e_A 和 e_B 是相互作用原子上的电荷；r 如前是它们间的距离；ϵ 是介电常数。

评估这些电荷的大小不是用直接的方式;习惯上是由键偶极子来计算电荷,并将它们置于相关原子核的中心。这种方法甚至已被用在 C—H 键($\mu=0.3$ deb)的某种计算中[53]。用量子力学计算电荷是一个更好的方法。然而,另一种替代方法是根据两偶极子之间的静电能来计算能量[54]。

在方程(2.3)中的参数 ϵ 是有效介电常数,它的值也存在问题。由于在一个分子中原子间点电荷的空间,部分由分子本身占据,部分由溶剂占据,这样 ϵ 既不对应溶剂的介电常数,也不对应溶质的介电常数,而是大约介于两者之间[55]。习惯上对 ϵ 使用一个介于 2~5 之间的经验值。事实上,在那些实验结果已经清楚的分子的模型计算中,该值可以被当作一个任意使用的参数。

V_E 项在偶极分子中具有相当的重要性,例如,在反式-1,2-二溴环己烷的构象平衡(图 2.14)中可以观察到这一点。这个分子在纯立体基态上应该倾向于双平伏构象,但事实上,在 CCl_4($\epsilon=2.2$)中,这个分子的 75%处于双直立构象,而在室温下的乙腈 CH_3CN($\epsilon=36$)中,其优势构象是双平伏式(64%)[56]。在 CCl_4 中的双直立优势很显然是由于处于平伏键时双偶极子的静电斥力所致(参阅第 11 章);在更高介电常数的溶剂[它们对更高偶极矩的构象异构体的溶剂化程度更强一些,方程(2.1)中的 V_S 项]中,这种斥力减小。

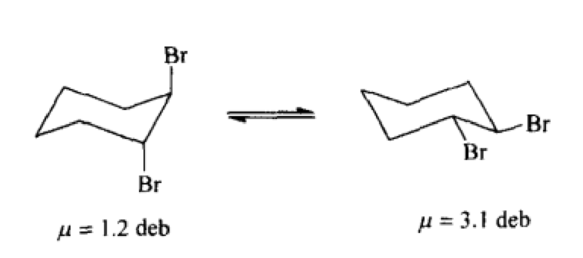


图 2.14　反式-1,2-二溴环己烷在 CCl_4 中其 $\Delta G^\circ=0.65$ kcal/mol (2.7 kJ/mol);在 CH_3CN 中,其 $\Delta G^\circ=-0.30$ kcal/mol(-1.3 kJ/mol)

已经描述过的分子力学方法仅能运用到不具有共振能(芳香族、共轭烯烃等)的体系:除非考虑被限制在对于离域能量保持恒定的两个结构之间的能差内。例如,苯基环己烷的平伏和直立式[57]。然而,结合量子力学和分子力学来计算共轭和芳香体系的能量(即所谓的 MMP 法)已经成为可能[58]。

分子力学计算其中一个引人注目的地方在于,它们为实验中观察到的立体相互作用的原始数据提供了深刻的见解。例如,Allinger 和 Tribble[57](也可参阅文献[59])证明,平伏与直立的苯基环己烷的 3 kcal/mol(12.6 kJ/mol)的计算能差(后来人们发现,实验值为 2.87 kcal/mol[60])在苯基处于直立位置时(图 2.15),主要归因于苯环上的邻位氢原子和碳原子与环己烷环上的相邻平伏氢原子的相互作用,而不是共直立氢原子的压缩,它通常被看作是直立构象异构体不稳定性的主要原因(参阅第 11 章)。在对角弯曲、扭转、非键相互作用的空间相互作用进行仔细研究或分析时必须有所警觉,一定要记住,在 Hendrickson-Wiberg-Allinger 的方法中,这些归因于各种相互作用模式的参数是经验性选择的,并且有些武断。因此,不管使用几个可利用力场中的哪一个计算,依据能量和结构,两种不

同计算类型都能给出正确答案,但对于所发现的无论哪一种相互作用能量的确切物理本源,两者都不可能是正确的。出于同样的原因,力场被不断地改进和提高也就不足为奇了。

垂直苯基　　平分苯基

图2.15　苯基环己烷

2.7 分子模型

这里仅对分子模型做一简要的讨论(详尽的讨论,参阅文献[61])。

分子模型主要有下列三种类型:①这类模型只是使3D构筑与立体化学形象化,但无定量标度;②显示确切的键长和键角,并可用来测量分子中非键原子间距离的框架模型,但却不显示这些原子;③所谓的空间填充模型,它提供一个相当真实的、与真实分子看起来一样的3D图像。

第一种模型是“球-棒”类型,尽管这些“球”(木头或塑料的)有时是多面体;“棒”可能是用木头、硬橡胶或其他聚合材料制作而成。这些模型通常比较廉价,可以帮助初学者看到三维中的分子、投影式以及推算立体异构体的数目,但它们并不显示分子的大小。

第二种模型(框架型)是通过著名的“Dreiding模型”举例的,这种模型是机械制造的,当把原子模型搭建在一起时,键距以及键角几乎都是正确的。在这些模型中,如果构象排布合理(这是一个相当重要的前提条件,在柔韧性结构中很难完成),就可测出非键原子间的距离,还可以感受到导致张力的非键斥力,甚至可以估算出它们的大小。Kendrew骨架分子模型也属此类。

第三种,空间填充模型,它给出一幅真实分子形状和大小更佳的图像,但由于过分拥挤,无法测出原子间的距离。所谓的Fisher-Hirschfelder-Taylor模型、Stuart-Briegleb模型、C-P-K(Cory-Pauling-Koltun)模型、Catalin模型、Courtauld模型和Godfrey模型,均是此类的例子。

事实上,所有分子模型都有一个严重的缺陷,那就是,它们均有固定的键角,围绕单键的旋转又过分容易,特别是在前两种模型中。与之相比,真实的情形是(参阅2.6节中分子力学的讨论):相对容易变形的键角和围绕单键旋转时跨越的高能

垒。人们若想测量 Dreiding 模型中两个原子的分子内键距,必须首先按照它真实的构象固定模型。对于具有许多单键的分子,或许会相当地不便(尽管用机械装置能够阻止键的旋转),且以任何一种精确性固定真实的扭转角都有可能是困难的。

由于所有这些困难,配置适当显示器的合适计算机分子模型成为使用机械模型的优越替代品,从这种模型中人们期望获得有关精确的分子形状和分子内、分子外相互作用的定量(不同于定性和半定量的)信息。将分子的标准坐标(键长、键角、扭转角)输入,甚至用鼠标或其他装置在屏幕上画出分子,然后在计算机上操作,拉长或压缩键长、加大或减小键角、改变扭转角,直至达到最小能量(或以任何其他所期望的方式);从屏幕上可以直接读出原子间距。如在 2.6 节所描述的,能量最小化可以通过输入的分子力学程序来实现。

参 考 文 献

[1] Moss, G. P. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 2193.

[2] Sutton, L. E., ed. *Tables of Interatomic Distances and Configuration of Molecules and Ions*, Special Publication No. 11, 1958 and Supplement No. 18, 1965, The Chemical Society, London.

[3] Jensen, F. R. and Buschweller, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4279; *ibid.* **1969**, *91*, 3223.

[4] Rouvray, D. H. *J. Chem. Educ.* **1975**, *52*, 768.

[5] King, R. B., ed. *Chemical Applications of Topology and Graph Theory*, Elsevier, New York, 1983.

[6] Wheland, G. W. *Advanced Organic Chemistry*, 3rd ed., Wiley, New York, 1960, p. 41.

[7] Pauling, L. *The Nature of the Chemical Bond*, 3rd ed., Cornell University Press, Ithaca, NY, 1960, p. 6.

[8] Saunders, M. *Tetrahedron Lett.* **1963**, 1699.

[9] Hargreaves, M. K. and Modarai, B. *Chem. Commun.* **1969**, 16; *J. Chem. Soc. C* **1971**, 1013; Wilen, S. H., Bunding, K. A., Kascheres, C. M., and Wieder, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6997.

[10] Doyle, T. R. and Vogl, O. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8510.

[11] Costante, J., Hecht, L., Polavarapu, P. L., Collet, A., and Barron, L. D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 885.

[12] Mizushima, S.-I. *Structure of Molecules and Internal Rotation*, Academic Press, New York, 1954, pp. 7ff.

[13] Lehn, J.-M. *Top. Curr. Chem.* **1970**, *15*, 311.

[14] Lambert, J. B. *Top. Stereochem.* **1971**, *6*, 19.

[15] Klyne, W. and Prelog, V. *Experientia* **1960**, *16*, 521.

[16] Glusker, J. P. and Trublood, K. N. *Crystal Structure Analysis, A Primer*, 2nd ed. Oxford University Press, New York, 1985.

[17] Dunitz, J. D. *X-Ray Analysis and the Structure of Organic Molecules*, Cornell University Press, Ithaca, NY, 1979.

[18] Patterson, A. L. *Z. Kryst.* **1935**, *90*, 517.

[19] Akimoto, H., Shioiri, T., Iitaka, Y., and Yamada, S.-i. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 97.

[20] Karle, J. and Hauptman, H. *Acta Crystallogr*. **1956**, *9*, 635; see also Karle, J. *Science* **1986**, *232*, 837.

[21] Karle J. and Karle, I. "Application of Direct Methods in X-Ray Crystallography," in Robertson, J. M., ed., *MTP International Review of Science*, Physical Chemistry Series, 1, Vol. 11, Butterworths, London, 1972, p. 247.

[22] Ladd, M. F. C. and Palmer, P. A. *Theory and Practice of Direct Methods in Crystallography*, Plenum Press, New York, 1980.

[23] Hendrickson, W. A. *Science* **1991**, *254*, 51.

[24] Dunitz, J. D., Eser, H., Bixon, M., and Lifson, S. *Helv. Chim. Acta* **1967**, *50*, 1572.

[25] Ermer, O. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*. **1983**, *22*, 251.

[26] Bacon G. E. *Neutron Diffraction*, 3rd ed., Oxford University Press, Oxford, UK, 1975.

[27] Speakman, J. C. "Neutron Diffraction," in *Molecular Structure by Diffraction Methods*, A Specialist Periodical Report, The Chemical Society, London, Vol. 6, 1978, p. 117.

[28] Hargittai, I. and Hargittai, M. *Stereochemical Applications of Gas-Phase Electron Diffraction*, VCH, New York, 1988. Part A, "The Electron Diffraction Technique"; Part B, "Structural Information for Selected Classes of Compounds."

[29] Gordy, W. and Cook, R. L. *Microwave Molecular Spectra*, Wiley, New York, 1984.

[30] Robiette, A. G. "The Interplay between Spectroscopy and Electron Diffraction," in *Molecular Structure by Diffraction Methods*, A Specialist Periodical Report, The Chemical Society, London, 1972, Vol. 1, p. 161.

[31] Schäfer, L., Siam, K., Ewbank, J. D., Camínati, W., and Fantoni, A. "Ab initio Studies of Structural Features Not Easily Amenable to Experiment: Some Surprising Applications of Ab initio Geometries in Microwave Spectroscopic Conformational Analyses," in Maksić, Z. B., ed., *Modeling of Structure and Properties of Molecules*, Wiley, New York, 1987, p. 79.

[32] Neuhaus, D. and Williamson, M. P. *The Nuclear Overhauser Effect in Structural and Conformational Analysis*, VCH, New York, 1989.

[33] Wüthrich, K. *NMR of Proteins and Nucleic Acids*, Wiley-Interscience, New York, 1986.

[34] Kennard O. and others, *Molecular Structure and Dimensions*, Crystallographic Data Center, Cambridge, UK, Vols. 1-15, 1970-1984.

[35] Duax, W. L., Weeks, C. M., and Rohrer, D. C. *Top. Stereochem* **1976**, *9*, 271.

[36] Allen, F. H. "The Cambridge Structural Data Base as a Research Tool in Chemistry," in Maksić Z. B., ed., *Modelling of Structure and Properties of Molecules*, Wiley, New York, 1987, p. 51. Allen, F. H., Kennard, O., and Taylor, R. *Acc. Chem. Res*. **1983**, *16*, 146.

[37] Jensen, F. *Introduction to Computational Chemistry*, Wiley, NewYork, 1999.

[38] Hehre, W. J., Radom, L., Schleyer, P. v. R., and Pople, J. A. *Ab Initio Molecular Orbital Theory*, Wiley, New York, 1986.

[39] Simons, J. and Nichols, J. *Quantum Mechanics in Chemistry*, Oxford University Press, New York, 1997, Section 6.

[40] Parr, R. G. and Yang, W. *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*, Oxford University Press, New York, 1989.

[41] Koch, W. and Holthausen, M. C. *A Chemist's Guide to Density Functional Theory*, VCH-Wiley, New

York, 2000.
[42] Császár, A. G., Allen, W. D., and Schaefer, H. F. *J. Chem. Phys*. **1998**, *108*, 9751.
[43] Sadlej, J., *Semi-Empirical Methods of Quantum Chemistry*, Wiley, NewYork, 1985.
[44] Tomasi, G. J., Alagona, G., Bonaccorsi, R., and Ghio, C. "A Theoretical Method for Solvation—Some Applications to Biological Systems," in Maksic, Z. B., ed., *Modeling of Structure and Properties of Molecules*, Wiley, New York, 1987, p. 330.
[45] Jorgenson, W. L. *Acc. Chem. Res*. 1 **1989**, *22*, 184.
[46] Westheimer, F. H. and Meyer, J. E. *J. Chem. Phys*. **1946**, *14*, 733. Westheimer, F. H. "Calculation of the Magnitude of Steric Effects," in Newman, M. S., ed., *Steric Effects in Organic Chemistry*, Wiley, New York, 1956, p. 523.
[47] Hill, T. L. *J. Chem. Phys*. **1946**, *14*, 465.
[48] Burkert, U. and Allinger, N. L. *Molecular Mechanics*, ACS Monograph 177, American Chemical Society, Washington, DC, 1982.
[49] Allinger, N. L. "Molecular Mechanics," in Domenicano, A. and Hargittai, I., eds., *Accurate Molecular Structures*, Oxford University Press, New York, 1992, p. 336.
[50] Rappé, A. K. and Casewit C. A. *Molecular Mechanics Across Chemistry*, University Science Books, Sausalito, CA, 1997.
[51] Kollman, P. A. and Merz, K. M. *Acc. Chem. Res*. **1990**, *23*, 246.
[52] Dunitz, J. D. and Bürgi, H. B. "Non-bonded Interaction in Organic Molecules," in *MTP International Reviews of Science*, *Physical Chemistry*, Series 2, Vol. 11, Butterworths, Boston, 1975, p. 81.
[53] Warshel, A. and Lifson, S. *J. Chem. Phys*. **1970**, *53*, 582.
[54] Eliel, E. L., Allinger, N. L., Angyal, S. J., and Morrison, G. A. *Conformational Analysis*, Interscience-Wiley, New York, 1965; reprinted by American Chemical Society, Washington, DC, 1981, p. 461.
[55] Kirkwood, J. G. and Westheimer, F. H. *J. Chem. Phys*, **1938**, *6*, 506.
[56] Abraham, R. J. and Brettschneider, E. "Medium Effects on Rotational and Conformational Equilibria," in Orville-Thomas, W., ed., *Internal Rotation in Molecules*, Wiley, New York, 1974, p. 481.
[57] Allinger, N. L. and Tribble, M. T. *Tetrahedron Lett*. **1971**, 3259.
[58] Allinger, N. L. and Sprague, J. T. *J. Am. Chem. Soc*. **1973**, *95*, 3893.
[59] Hodgson, D. J., Rychlewska, U., Eliel, E. L., Manoharan, M., Knox, D. E., and Olefirowicz, E. M. *J. Org. Chem*. **1985**, *50*, 4838.
[60] Eliel, E. L. and Manoharan, M. *J. Org. Chem*. **1981**, *46*, 1959.
[61] Walton, A. *Molecular and Crystal Structure Models*, Wiley, New York, 1978.

第 3 章　立体异构体

3.1　立体异构体的本质

3.1.1　引言

在第 2 章中，异构体被定义为具有相同分子式但结构不同的化合物。也可以根据构造、构型和(或)构象上的不同对异构体进一步分类，仅在构型和(或)构象上不同的异构体称之为立体异构体。

在本章中，我们选择另外一种立体异构体的亚分法，即对映异构体和非对映异构体。不同于有些模糊的构型与构象的分类方法(参阅 2.3 节)，对映异构体与非对映异构体之间的分类是明确的，然而这两种分类方法又彼此渗透：对映异构体可以在构型或仅仅在构象上不同；非对映异构体(非对映立体异构体)也是如此。

对映异构体是一对具有物体与其镜像关系的异构体。这种关系或源于构型的差异，如在 CHFClBr(图 2.6)或(根据定义，参阅第 2 章)在甲基乙基苄胺(图 3.1)中；或源于构象的差异(扭转角的符号)，如四-邻-取代联苯(图 3.2)、1,2-二氯乙烷的旁式(图 2.7，**A** 和 **C**)或顺式-1,2-二甲基环己烷的两种椅式构象(图 2.12)。对映异构体的互变稳定性与定义无关，如它在 CHFClBr 和四-邻-取代联苯(第 13 章)中颇高，而在其他三例则只是短暂停留；从概念上来讲，所比较的上述结构都被认为是刚性的。

H_3C, $H_5C_6H_2C$—N, H_5C_2 $\overset{快速}{\rightleftharpoons}$ CH_3, N—$CH_2C_6H_5$, C_2H_5

图 3.1　甲基乙基苄胺的对映体

*S*或*P*　　*R*或*M*

从左侧的端点观察

图 3.2　6,6′-二硝基-2,2′-联苯二甲酸的对映体

对映异构体(enantiomer)之间必定是镜像异构体,也就是说,它们必须是不能重叠的。我们可以写出很多有镜像关系的结构(某些例子见图 3.3),但如果整个模型绕着一条适当的轴旋转(刚性旋转),结果是重叠的;其实这样的结构就是它本身(identical 或 homomeric,参阅下文),而非它的对映异构体。

图 3.3　相同的镜像结构

非对映异构体(diastereomer 或 diastereoisomer)是那些彼此间没有镜像关系的一类立体异构体(即那些具有不同三维构筑,但相同组成的异构体)。非对映异构现象可以归因于在分子中的几个位置上构型(或构象)的差异,如酒石酸(图 3.4)或某些适当取代的三联苯类(图 3.5,**A**)或联苯类(图 3.5,**B**)。我们将第一例看成是构型的差异,第二例是构象的差异,第三例则是这两种类型的结合。在这些特例中,非对映体之间的能垒较高,且每个异构体都是稳定的,至少在室温下是如此。

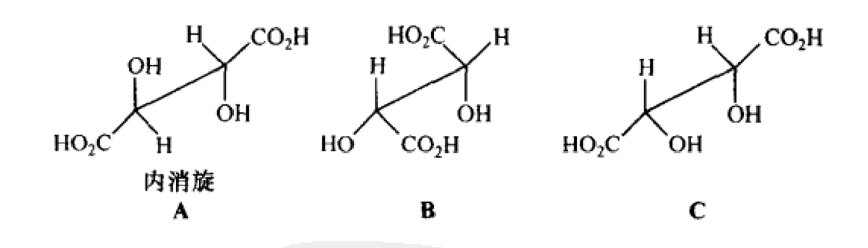


图 3.4　酒石酸

B、**C** 为对映异构体;**A**、**B** 和 **A**、**C** 为非对映异构体

图 3.5　在三联苯和联苯类中的非对映异构现象

A. 能够以非对映异构形式存在的三联苯;**B**. 通过手性中心和手性轴的结合而产生的非对映异构体

然而，这并非是必需的：示于图 3.6 中的三级胺的快速互变异构体及 1,2-二氯乙烷的旁式与反式(图 2.7,**A** 和 **B**)均是非对映异构体。

H_6C_5 CH_3 $H_3C—C—\ddot{N}—C_2H_5$ H 快速 H_6C_5 $H_3C—C—\ddot{N}—C_2H_5$ H CH_3

A

H_3C N—CH_3 H_3C 快速 CH_3 H_3C N H_3C

B

图 3.6 快速互变的非对映异构体

总体说来，术语对映异构体和非对映异构体与分子结构有关。因此，如果两个分子具有相同的构造(连接)，而原子的空间排布不同(也就是说如果它们是立体异构的)，那么它们必定是镜像关系或不是：在前一种情形中它们是对映异构体；在后者中它们是非对映异构体。不必考虑分子的任何特殊部位即可做出这种划分。尽管如此，在观察和详细说明(参阅第 5 章)对映异构体和非对映异构体时，人们还是常将注意力放在分子的特殊部位上，如在 CHFClBr 中的 C 原子和图 3.2 和图 3.5 中联苯和三联苯类中的苯-苯扭转轴上。在 van't Hoff 的传统观点中，也是通过将其归结为“手性中心”(参阅第 1 章)或扭转轴来给立体异构现象“分级”[1]的。

手性中心(chiral center，或更恰当地表示为 center of chirality)是手性的焦点。至少就碳来说，手性中心相当于示于图 3.7 中 van't Hoff 的不对称四面体碳原子。从上面的例子中可以看出，对映异构体的存在通常(但不总是)与至少一个手性中心或手性扭转轴(手性轴)有关(例外的情况将在第 13 章中讨论)。

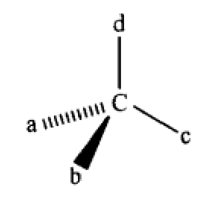


图 3.7 手性中心

正如我们所看到的，非对映异构体常常含有两个或两个以上的手性中心(图 3.4 和图 3.6,**A**)、手性(扭转)轴(图 3.5,**A**)或二者的结合(图 3.5,**B**)。然而，情况却并非一定如此；图 3.6 中的 **B** 和图 3.8 举例说明的是既不是手性的，也不含有手性中心的非对映异构体；烯烃非对映体(图 3.9)也属于这种类型。因此，非对映异构现象并非必须与手性中心或手性扭转轴相关联；划分非对映异构现象的一个总体方略就是一定要超越对这些手性元素的考虑。

图 3.8 中标星号的碳原子(C^*)(它们是非对映立体异构现象的中心，但却不是手性的，因为在每个碳原子上连有两个相同的基团)被称之为“立体异构中心”(centers of stereoisomerism)[2]或“立体源中心”(stereogenic centers)[3~5]。相互交

换立体源中心上的两个基团产生立体异构体。通过延伸,人们或许也可以称包含烯烃双键(图 3.9 中的虚线)的轴为"立体源轴"。示于图 3.5**A** 中的三联苯中含有苯-苯键的轴也是立体源轴。因此,立体源中心可以是手性的(即手性中心),也可以不是。然而相反地,所有的手性中心都是立体源的。

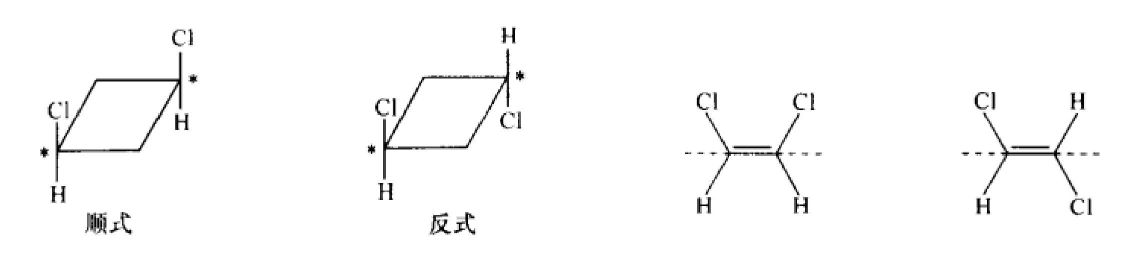


图 3.8 非对映 1,3-二氯环丁烷　　　　图 3.9 非对映烯烃

3.1.2 立体异构体和残留异构体之间的能垒

到目前为止的讨论中,关于能否分离,或能否观测到立体异构体,是无关紧要的问题。上述关于立体异构体的定义,优缺点兼有。优点是,立体异构体数目的计算独立于观察的方法,一般说来,也独立于观察时的温度。因此,氯代环己烷有两种主要的立体异构体(图 2.3):一个是氯原子处于平伏键;另一个是氯原子处于直立键(扭曲式的浓度小到足可以忽略,参阅第 11 章)。根据这种观点,人们知道从氯代环己烷的物理研究中,由能给出"瞬间"图像的方法,如红外光谱法或电子衍射中可以期许什么。缺点是,这种分类方法并不符合合成化学家的经验,在室温或接近室温的情况下,他们在实验室只能遇到唯一的叫做氯代环己烷的物质[这种现象的发生是因为异构体(图 2.3)的互变速度非常之快;彼此间的能垒远低于 20 kcal/mol(84 kJ/mol),因此,室温下的快速互变使分离无法实现。]

> 20 kcal/mol(84 kJ/mol)的能垒($\Delta G^{\ddagger}$)相当于 25℃ 时,1.3×10^{-2}/s 的互变速率,也就是说,大概 1min 的半衰期($t_{1/2}$);25 kcal/mol(105 kJ/mol)的能垒意味着 2.9×10^{-6}/s 的互变速度;25℃ 时,$t_{1/2}=66$ h(一般说来,$k=2.084\times10^{10}Te^{-\Delta G^{\ddagger}/1.986T}$,其中 $\Delta G^{\ddagger}$ 的单位为 kcal/mol;当 $\Delta G^{\ddagger}$ 的单位是 J/mol 时,其指数是 $-\Delta G^{\ddagger}/8.315T$)。

甚至在 NMR 波谱法中,人们看到的是一种、还是两种取代环己烷的谱图,还要取决于温度和仪器频率。−100℃ 时,直立和平伏构象异构体的光谱图可以很清楚地显示出来;但在室温时,只能看到单一(平均)的波谱图(参阅第 11 章)。

因此,在决定结构是否为有效的对映异构(或非对映异构)时,人们必须考虑在研究(化学变化、谱图观测、物理性质的测定)的实验规模中快速发生的立体化学变

化(如旋转或翻转)。引入时标的需求导致争议,即在上述与刚性结构相联系的立体异构体的定义和在实验室里化学家遇到的有关物质的更为实际观点的争议。后者必然包括对能量的考虑,并影响到异构体数目的计算。

"残留立体异构现象",一个由 Mislow[6]小组引入的非常有用的概念,已被推广到包括上面的所有例子中[7]。我们将"残留立体异构体"定义为组成立体异构体总体的亚异构体,它们可以在特定技术条件下被辨别出来。因此,2-溴丁烷(图 3.10)有 6 个立体异构体,但是[在关系到室温下实验室中化学操作的围绕 C(2)—C(3)键快速旋转的限制下]只有两个涉及分离的残留立体异构体:(+)-和(-)-对映体(图 3.11)。类似地,*N*-甲基-1-苯基乙胺(图 3.12,有四个立体异构体,**A′**、**A″**、**B′**、**B″**)有两个残留立体异构体(即在苄基碳上构型不同的两个对映体,**A** 和 **B**)。当用 IR 或 Raman 光谱法观测,在实验室 -150℃ 条件下操作,或在 -100℃ 用 NMR 方法观测时(参阅第 11 章),氯代环己烷(图 2.3)显示有两个立体异构体(平伏与直立氯原子)。室温下,用振动光谱法仍然可以观测到这两个立体异构体。但就 NMR 或分离而言,这里只有一种物质,即一个单一的残留物种(因为只有唯一的一个,故不能称之为异构体)。因此,不像立体异构现象是一个独立于检测方法的结构上的概念,残留立体异构现象取决于测试时的环境条件。

图 3.10　2-溴丁烷

完整的考虑

图 3.11　2-溴丁烷

实验室中的考虑

A　　A′　⇌　A″

B　　B′　⇌　B″

图 3.12　*N*-甲基-1-苯基乙胺

再返回到 2-溴丁烷的例子(图 3.10),我们可以列出如图 3.13 所示的所有 6 个一整套异构体。只有在特定的条件下(例如,在手性介质中的 IR 光谱法),才有可能区分出这一整套中的所有 6 个异构体;在旋光谱研究中,可以辨别出两组亚结构:A/D/F 和 C/B/E(图 3.13 中由横线隔开),它们分别对应于(*R*)-(+)-和(*S*)-(−)-异构体(图 3.11)。由于在这一实验条件下无法辨认构象异构体,所以只有两个残留异构体。另外,在非手性介质中的光谱研究中(如通过 IR),可能会发现三个单独的残留立体异构体,见图 3.13 中的竖线分割:构象异构体 A/C、D/B 和 F/E。最后,在非手性介质中的化学操作将只能观测到唯一的一个残留的 2-溴丁烷物种(包含了图 3.13 中所有格中的组分)。这种情况表明,残留立体异构体的数目不仅取决于观测方法,而且在不同的条件下,异构体总数的不同亚组合(3 或 2,以及 1)都有可能显现成为残留异构体或残留物种。

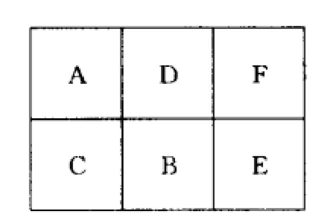


图 3.13　2-溴丁烷异构体

3.2　对映异构体

对映异构体是以不可重叠性和镜像关系为特征化的。没有重叠性或许可以在模型中直接检验,或如在第 4 章中进一步讨论的,通过对称性思考来识别。具有对称面、对称中心或更迭对称轴的分子可以与它们的镜像相重叠;那些缺少这些对称元素的分子则不能。

如在 3.1 节中所述,人们通常感兴趣的是残留对映异构现象,因而忽略了那些在实验室时标下变换太快的情形。因此,1,2-二氯乙烷($ClCH_2CH_2Cl$)一般被认为是一个单一的非手性物质;尽管如此,如图 2.7 所示,1,2-二氯乙烷在原则上有两

个对映异构体和一个非对映异构体。但当人们考虑在室温下的化学操作时,依然认为只有一个残留物种,因为在此条件下,围绕 C—C 键的旋转过于迅速。

在2.3节中已经指出,有机分子中最简单的手性源是一个连有四个不同取代基团的碳原子。历史上研究最多的例子是乳酸(图3.14)。尽管通过 C—OH 和 $C—CO_2H$ 键的旋转有许多立体异构体存在,但它却只有示于图3.14的两个残留对映异构体,二者都可以在自然界中见到。(+)-乳酸存在于肌肉体液中,产生于肌肉运动的生化过程,在旧的文献中有时称之为"肌乳酸"(sarcos,在希腊文中意为肌肉),在10%的水溶液中其比旋光度值$[\alpha]_D^{15}$为3.8,于25~26℃时熔化。与之相反,在葡萄糖与巴西巴拿马利什曼原虫的无氧发酵过程中,生成的许多化合物中,有一个便是对映纯的(-)-乳酸[8],它在26~27℃时熔化,与(+)-乳酸有相同大小的旋光度值,但方向相反。

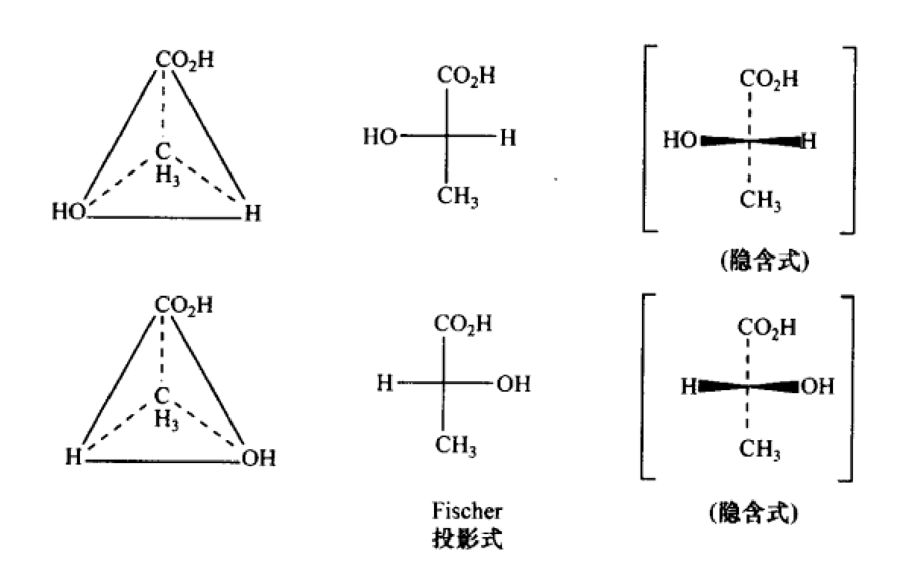


图3.14 乳酸

由于物质的绝大部分性质对于反射(标量性质)是不变量,所以人们推测,(+)-和(-)-乳酸在许多方面将会是完全一致的。它们不仅有相同的熔点,而且有相同的溶解度、密度、折射率、IR、Raman、UV 和 NMR 光谱等,至少这些性质都很接近,还具有相同的X射线衍射图。只有涉及在反射上改变符号,但不改变大小的那些性质("假标量性质"),(+)-和(-)-乳酸才不相同。它们的手性光学性质(参阅第1章),如旋光度、旋光色散(ORD)和圆二色(CD)即是如此,这些将在第12章中进一步讨论。

一些发酵过程产生等量的(+)-和(-)-乳酸的混合物,也就是说,产生了所谓的不能使偏振光旋转(参阅第6章中的外消旋体性质),并在18℃下熔化的(±)-或外消旋乳酸。

乳酸结构的各种表示方法示于图3.14[关于哪一个模型对应于(+)-对映体,

哪一个对应于(－)-对映体的问题将在第5章中讨论]。用四面体(在中心处的手性碳原子没有显示)的表示不够方便。这个模型依据教科书的建议给以描述。最常见的形式是平面投影式,它首先由Fischer[9]提出。正确地使用Fischer投影式是很重要的:模型中水平方向两侧的原子必须指向前方,而上下的原子必须指向后方。共有24种书写投影式的方式(＝4!,这是4个边中4个配体排列的数目),其中12种是另外12种的对映异构体,即其中12种对应于图3.15所描绘的(＋)-对映异构体,而它们所对应的12种镜像是(－)-对映异构体。

图3.15所示的12种排布形式可以很简单地得到:或者通过置换其中的3个基团(如**1→2→3**、**3→4→7**或**4→5→6**),或者通过把分子式旋转180°(**1→7**、**6→12**等)。前者相当于拿着模型的一个基团(**1→2→3**和**4→5→6**,CO_2H;**3→4→7**,OH)绕连接该基团和手性中心的轴旋转120°,后者相当于上下倒置模型(建议读者用模型进行这些操作)。

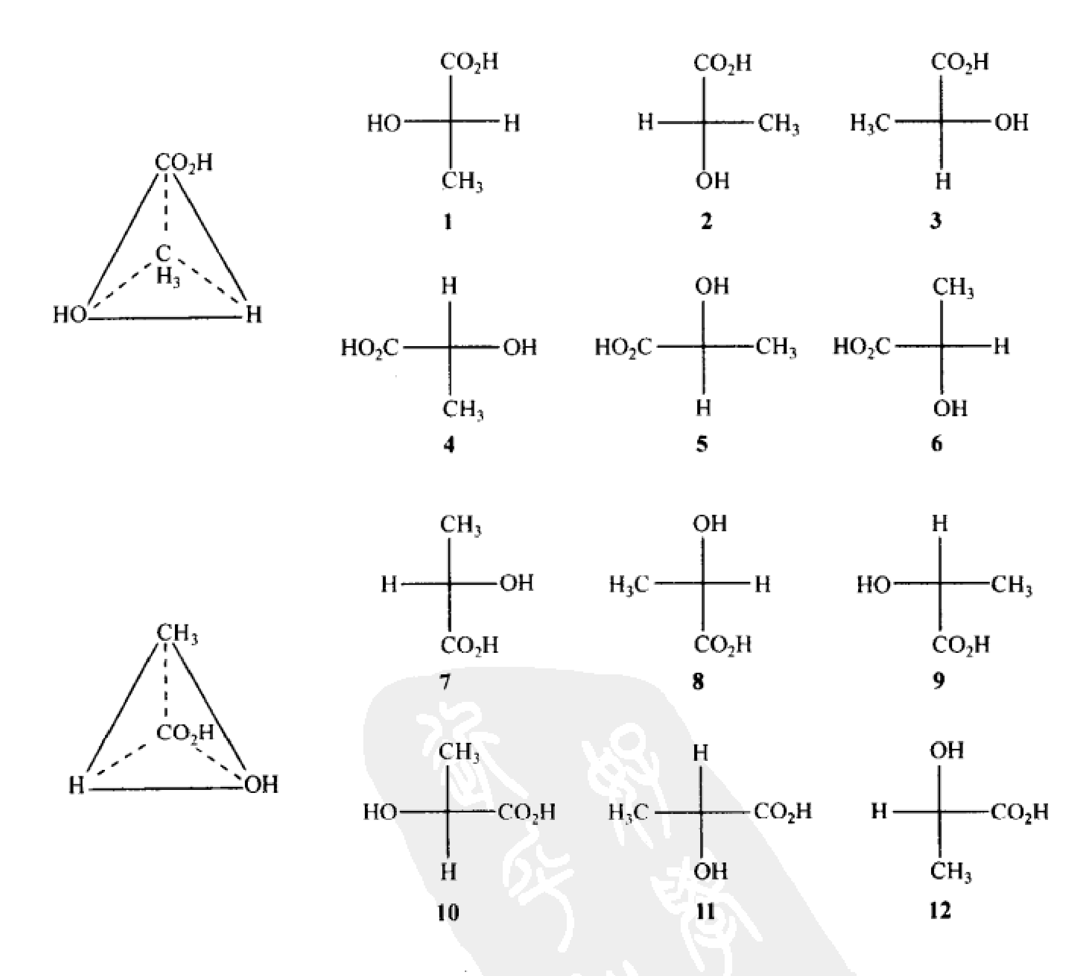


图3.15　(＋)-乳酸(Fischer投影式)的12种表示形式

分子式中两个基团的内部互变(很明显,这样的变化由原来的分子变成了它的对映体)及90°的旋转是不允许的(把模型旋转90°,并不能产生一个旋转了90°后

的投影式，因为，此时水平方向两侧的基团不再指向前方，上下方的基团不再指向后方）。然而，两个基团的两次连续变换是允许的，这相当于模型先转变成它的对映体，然后又变回到原来的立体异构体；这种双重变换（如 **1→5**）在任何情况下都等价于图 3.15 中已显示出的排布。

如果在手性（立体源）中心处的构型（或手性取向）确实与旋光方向有关，那么，通过化学操作造成的手性指向的变化也应引起旋光方向的变化。Fischer 和 Brauns[10]实施了这一经典的实验，并示于图 3.16 中。

$$\underset{(+)(\text{右旋})}{H\text{—}\overset{CONH_2}{\underset{CO_2H}{C}}\text{—}CH(CH_3)_2} \xrightarrow{CH_2N_2} \underset{(+)}{H\text{—}\overset{CONH_2}{\underset{CO_2CH_3}{C}}\text{—}CH(CH_3)_2} \xrightarrow{HNO_2} \underset{(-)}{H\text{—}\overset{CO_2H}{\underset{CO_2CH_3}{C}}\text{—}CH(CH_3)_2} \xrightarrow{NH_2NH_2}$$

$$\underset{(-)}{H\text{—}\overset{CO_2H}{\underset{CONHNH_2}{C}}\text{—}CH(CH_3)_2} \xrightarrow{HNO_2} \underset{(-)}{H\text{—}\overset{CO_2H}{\underset{CON_3}{C}}\text{—}CH(CH_3)_2} \xrightarrow{NH_3} \underset{(-)(\text{左旋})}{H\text{—}\overset{CO_2H}{\underset{CONH_2}{C}}\text{—}CH(CH_3)_2}$$

图 3.16 对映体的系统互变

3.3 非对映异构体

3.3.1 一般情形

非对映异构体是一类没有物体与镜像关系的立体异构体。不像一组对映体只能含有两个成员，非对映体没有这样的限制。由于每一个立体源中心只能以两个构型中的其中之一存在，所以，每一个单一的立体源中心就会产生两个立体异构体，对于两个这样的立体源中心而言，将有 $2\cdot2$ 或 2^2 种组合，3 个中心就有 $2\cdot2\cdot2$ 个或 2^3 种组合。推而广之，n 个中心就有 2^n 个立体异构体。因为每个立体异构体都有它的对映异构体，所以，2^n 个立体异构体就存在 2^{n-1}对对映异构体，且每一对对映体与其他对映体对呈现非对映关系。

从醛糖（开链形式）就可以看出这种递进（$n=1\sim4$）。甘油醛是最简单的糖，具有一对对映体；四碳糖有两对对映体；戊糖有 4 对；己糖有 8 对，以此类推。糖化学家给予每对对映体异构（非对映异构）体不同的名字，如果在一对对映体中，一个异构体的具有最高序数的手性碳原子上的羟基在其 Fischer 投影式的右侧，则冠以前缀 D，以区分它的对映异构体（相应地，另一异构体用前缀 L 表示）。图 3.17 展示了所有醛糖的 D 型异构体；每个结构的镜影便是它的 L 型对映异构体（或等同地，将每个手性碳上的 H 原子与 OH 基团互换，未展示）。在解释 Fischer

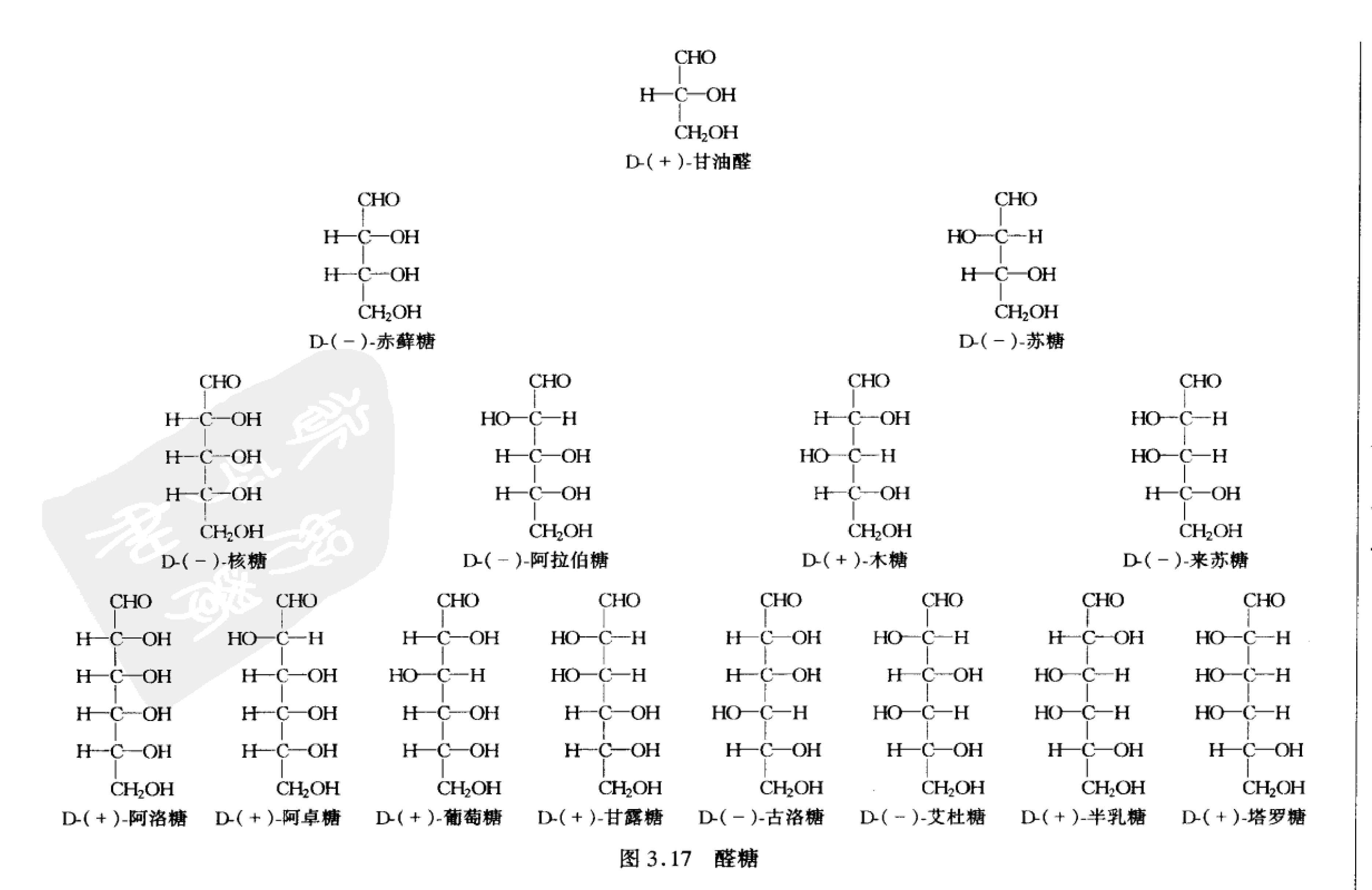

D-(+)-甘油醛
D-(−)-赤藓糖
D-(−)-苏糖
D-(−)-核糖
D-(−)-阿拉伯糖
D-(+)-木糖
D-(−)-来苏糖
D-(+)-阿洛糖
D-(+)-阿卓糖
D-(+)-葡萄糖
D-(+)-甘露糖
D-(−)-古洛糖
D-(−)-艾杜糖
D-(+)-半乳糖
D-(+)-塔罗糖

图 3.17　醛糖

投影式时，读者必须记住 3.2 节中所提到的几点，尤其要记住：水平方向两侧的基团指向前方，而糖的“骨架”（碳原子的书写次序是垂直的）顶部和底部的结构向后弯曲到纸的里面（马蹄形）。丁醛糖的三维模型和 Fischer 投影式如图 3.18 所示。习惯上将最高氧化态的碳原子写在顶部（CHO，IUPAC 命名法中标为 1 号碳原子）。

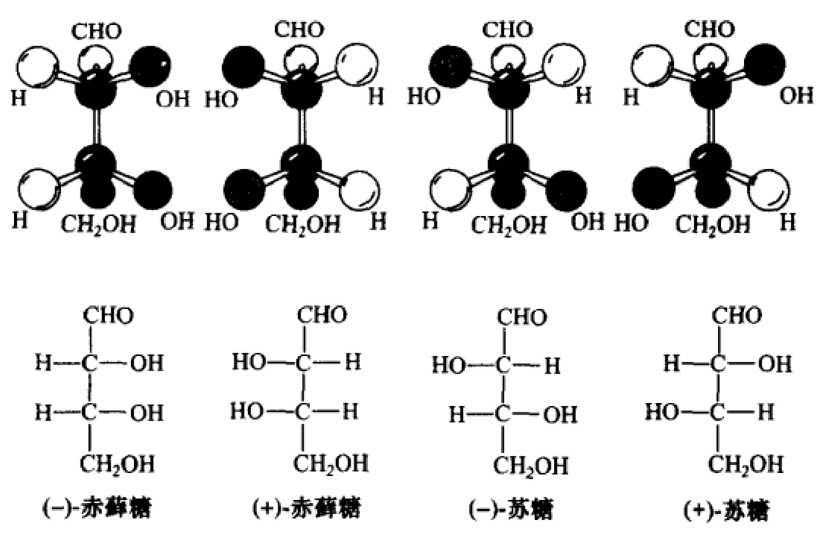


图 3.18　四醛糖的投影式

正是在 3.2 节中曾经指出，对映体的所有标量性质都是相同的（除非在手性环境下测试；参阅第 6 章）；相反，非对映异构体的绝大部分物理和化学性质都不相同。事实上，非对映异构体像许多构造异构体一样倾向于彼此间尽可能的不同。这种差异的最基本原因是，对映异构体是“等距的”（isomeric）[11]，也就是说，一个异构体中的两个特定原子之间的距离（不管这两个原子有无键相连），一定能在它的对映异构体中找到这种完全等同的距离；在非对映异构体或构造异构体中没有这种“等距”。

图 3.19 中所示的 1,2-二羟基环戊烷是领悟有无这种“等距”应用价值的最好实例。两个反式对映异构体（**A**、**B**）是等同的；结果，在两者中羟基基团间的距离完全相等。由于两个羟基彼此离得太远，因而在每一个异构体中都不能形成分子内氢键[12]，所以在用四乙酸铅氧化时，速率都是一样的慢[13]；相反，顺式非对映体 **C** 中的两个羟基基团非常靠近，使它们可以形成分子内氢键，因此 **C** 与 **A** 和 **B** 是不等同的，用四乙酸铅氧化时其速率要比 **A** 和 **B** 快 3000 倍。

3.3.2　简并化情形

在迄今所讨论的例子中，手性元素是清晰的。当不是这种情形时，简并化便发生了。环戊二醇（图 3.19）即是一例：非对映体 **C**（在实验室时标内，当绕着 C—O

键的旋转很快时)是非手性的;因此,环戊二醇只有 3 个立体异构体,而不是 4 个(2^2)。涉及有两个相同手性中心的一个相似的例子是酒石酸(图 3.20)。在此例中,非对映异构体组之一也含有两个对映异构体,而另一个却只有一个单一的、非手性的异构体。所以,它也是只有 3 个,而不是 4 个异构体。这种非手性的非对映异构体称之为内消旋式,它被定义为含有手性因素的非对映异构体组中的非手性成员(因此,术语"内消旋式"并不适用于如图 3.8 中所示的 1,3-二氯环丁烷,也不适用于如图 3.9 所示的 1,2-二氯乙烯,因为在它们的非对映异构体组中没有手性因素)。

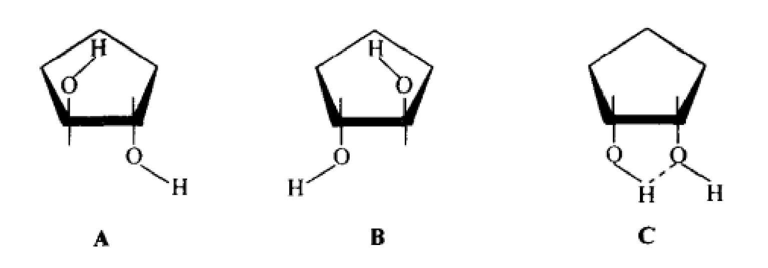


图 3.19　1,2-二羟基环戊烷

内消旋-酒石酸(图 3.20)似乎有一个对称平面。然而,这个(重叠的)Fischer 式并不像通常那样代表稳定的构象;相反,它是以如图 3.4 **A** 中所示的对位交叉式构象存在的。因此,在构象异构体的其中之一中有一个对称中心;这一构象异构体是非手性的[其他的对位交叉构象异构体(未显示)或许也起作用,但由于它们是对映的,且出现概率相等,从而构成外消旋体:尽管每一个都是手性的,但却没有残留手性,正如 1,2-二氯乙烷中没有残留手性一样(参见图 2.7 及以前的讨论)]。

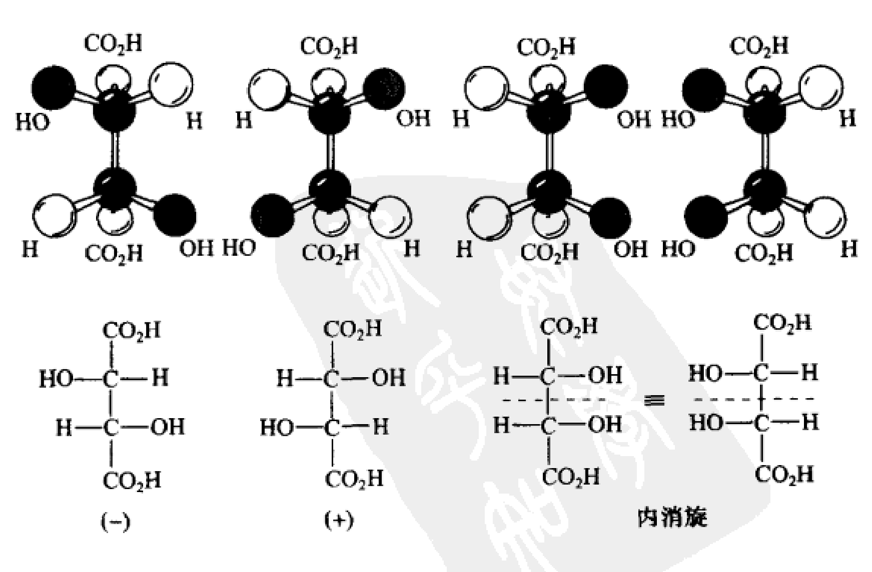


图 3.20　酒石酸

正如人们所预料的，内消旋-酒石酸在物理性质上不同于它的手性非对映体；它在 140℃时熔化[(+)-和(-)-酒石酸在 170℃时熔化]，密度更小，在水中的溶解度相对较小，酸性也较弱[当然，(+)-和(-)-异构体在所有的物理性质上彼此完全一致，手性旋光性质，如比旋光度除外(参阅第 12 章)]。

通过戊醛糖的氧化获得的酸(三羟基戊二酸)是一个略微复杂的例子(图 3.21)。在这组异构体中，有两个内消旋式和一对对映异构体。这些化合物中的 C(3)原子要尤其引起注意。在这组的手性成员中，由于 C(3)的两个手性配体($CHOHCO_2H$)是相同(同一)的，所以它不是立体源中心[读者会意识到：在任意一个对映异构体上调换 C(3)上 H 和 OH 的位置，都会出现相同的结构；把新结构旋转 180℃，可以非常容易地看出这一点，且这一操作是允许的(图 3.15)]。内消旋体中的 C(3)原子是立体异构中心(立体源中心)，但它不是手性中心，我们称它为“假不对称”中心。

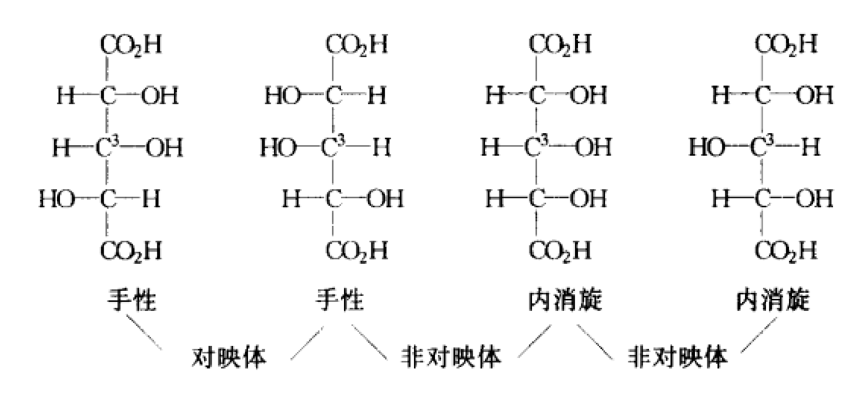


图 3.21　三羟基戊二酸

四羟基己二酸或己糖二酸的例子如图 3.22 所示。C(2)与 C(5)原子在构造上是等同的，C(3)与 C(4)也等同。因此，这种情形有时被称为“ABBA”型(用同样的标注法，三羟基戊二酸或戊糖二酸是“ABA”型，酒石酸为“AA”型；这里非手性字母的使用意味着非手性取代基，但并不一定没有手性)。读者可以计算出己糖二酸有四个外消旋体对，两个内消旋体；这里没有假不对称 C 原子。另一个更高级的同系物(庚糖二酸)是“ABCBA”型，有 6 个外消旋对和 4 个内消旋异构体；这里，6 个产生外消旋对的两个异构体上的 C(4)原子不是立体源的，而在所有的内消旋异构体中，它是假不对称的。总之[14]，在这些简并例子中，手性中心的数目 n 是偶数时，手性立体异构体的数目是 2^{n-1}个(也就是说，有 2^{n-2}对对映体)，内消旋形式的数目是 $2^{(n-2)/2}$个。当似手性中心的数目 m 是奇数时，手性立体异构体的数目是 $2^{(m-1)}-2^{(m-1)/2}$(相当于 $2^{m-2}-2^{(m-3)/2}$个对映异构体对)，内消旋形式的数目是 $2^{(m-1)/2}$。上述式子仅适用于手性中心在直链中的情形。手性中心在支链中的更普遍的情形已由 Senior[15]处理，也可参阅 Nourse[16]。

$HO_2C—CHOH—CHOH—CHOH—CHOH—CO_2H$

碳编号 2 3 4 5

图 3.22 四羟基己二酸或己糖二酸

参考文献

[1] Cahn, R. S., Ingold, C. K., and Prelog, V. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1966**, *5*, 385.

[2] Hirschmann, H. and Hanson. K. R. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 3293.

[3] McCasland, G. E. "A New General System for the Naming of Stereoisomers," Chemical Abstracts Service, Columbus, OH, 1953.

[4] Mislow, K. and Siegel, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3319.

[5] Eliel, E. L. *Top. Curr. Chem.* **1982**, *105*, 1.

[6] Finocchiaro, P., Gust, D., and Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 8172.

[7] Eliel, E. L. *Israel J. Chem.* **1976/77**, *15*, 7.

[8] Darling, T. N., Davis, D. G., London, R. E., and Blum, J. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1987**, *84*, 7129.

[9] Fischer, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, *24*, 2683.

[10] Fischer, E. and Brauns, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1914**, *47*, 3181.

[11] Mislow, K. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1977**, *86*, 595.

[12] Kuhn, L. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 2492.

[13] Criegee, R., Büchner, E., and Walther, W. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1940**, *73B*, 571.

[14] Landolt, H. *Optical Activity and Chemical Composition*, Whittaker & Co., New York, 1899.

[15] Senior, J. K. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1927**, *60B*, 73.

[16] Nourse, J. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4594.



第4章 对 称 性

4.1 概 述

对称性在自然界、建筑学及各种艺术形式中，是一个令人赏心悦目的客观存在。它在科学领域中，如在分子光谱学和量子力学中，在对立体化学的理解和分子结构的测定中，也都扮演着重要的角色。对称的本质是指在一个物体或者结构中，某种固定模式有规律地重复出现[1~3]。

正如第2章中所指出的，将分子看成是理想化的、可以用刚性的机械模型来描述的静止实体常常是很方便的。在本章所讨论的对称关系中，一般是指这类理想的分子或分子模型(参阅4.4节)。人们还必须意识到，由于分子是三维的(3D)，作为模型，通常用三维表示就已经足够。因此，用四面体表示的(+)-乳酸或它的透视式(图3.14)是一个合适的模型，而Fischer投影式却不是，因为它没有具体地标明哪些官能团在前，哪些官能团在后；最初观看(+)-和(−)-乳酸的Fischer投影式时，可能会得出一个错误的结论：即在这些结构中有一个对称平面，它们是可以重叠的(如果碳是四方平面而不是四面体的，则它们确实是可以互相重叠的)。

4.2 对称元素

对称元素是产生对称性重复模式的操作子。在有限的物体中，它们指的是简单或本征对称轴C_n、对称面σ、对称中心i和更迭对称轴S_n。

对称轴(或简单轴)，也称多重性n轴，也被称为"n-重轴"，用符号C_n表示。它是这样的一个轴，当人们将模型(或分子)绕着该轴旋转$360°/n$之后，模型在新位置上与原来的位置完全重叠。例如，顺式-(1*R*,3*R*)-仲-丁基环丁烷(图4.1,**A**)有一个二重(C_2)轴，*r*-1,*c*-2,*c*-3,*c*-4-(1*R*,2*R*,3*R*,4*R*)-四-仲-丁基环丁烷(图4.1,**B**)有一个四重对称(C_4)轴(根据命名规则，*c*代表顺式，*t*代表反式，*r*代表参考基团，参阅第5和11章)。

很显然，任何图形或模型绕着任意一条轴旋转360°都将与它本身完全重叠，因此C_1对称轴是一个普遍的(因而也是平凡的)对称元素，在群论中它等同于"全同操作"(identity operation，E或I)。

旋转是一类"真实的"操作，在这类操作中，被带入重叠位置的点是实际的、物

质的点。这一类操作被称之为“第一类对称操作”或“本征操作”(相对于以下将要讨论的旋转-反映操作而言)。对称轴的存在并不排斥手性;事实上,示于图 4.1 中的两个分子均是手性的。因此,手性并不等同于不对称性(asymmetry,意即根本没有对称性);在较早期的文献中,“非对称性”(dissymmetry)一词常常被用作我们今天称之为手性的异名(参阅第 1 章)。

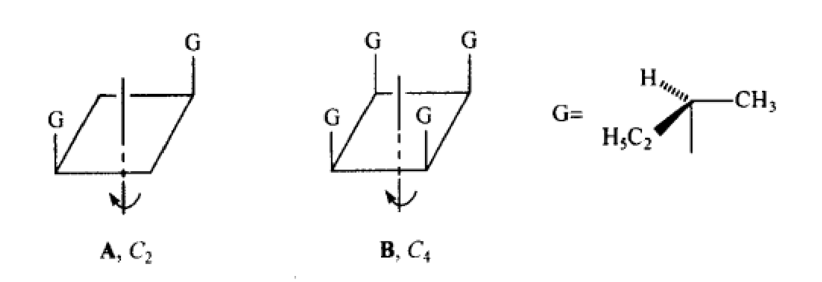


图 4.1 具有 C_2 和 C_4 对称轴的分子实例

(手性的)字母 G 代表一个手性配体,在本图中代表仲-丁基。倒写字母 Ɔ 与图 4.2～4.5 中的 G 是对映异构的

对称面、对称中心以及更迭对称轴是相当于“第二类对称操作”或“非本征操作”中的元素,因为它们不涉及真实的物质点,而只是这些点的反映,因此它们不是真实的,而是虚幻的。

对称面 σ 是一个通过操作,模型中的每一部分(或分子中的每个原子)均可在对称面另一侧的等距离处找到相同的部分(或原子)的反映平面。化合物顺式-(1R,3S)-二-仲-丁基环丁烷(图 4.2)就是一个很好的例子;图示平面是对称面。

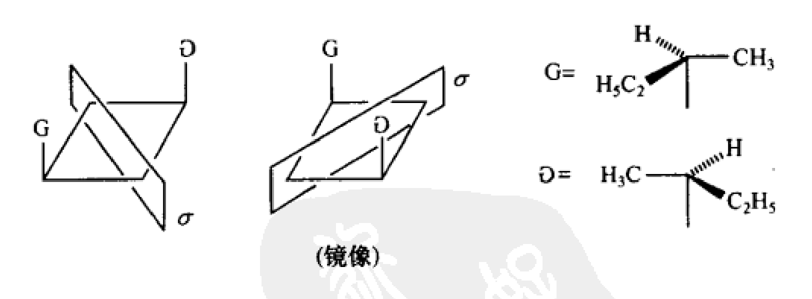


图 4.2 具有对称面的分子实例

对称中心 i 是这样一个点,如果从模型中任意一部分(或分子中的原子)出发与该点连线,在其延长线的等距离处必会遇到另一相同的部分(或原子)。一个具有对称中心的分子实例是反式-(1R,3S)-二-仲-丁基环丁烷(图 4.3):四元环的中心是对称中心有时也称之为“反演点”。如果把反演点作为笛卡儿坐标系的原点,反演操作的作用就是将坐标点 x、y、z 转换为 $-x$、$-y$、$-z$。

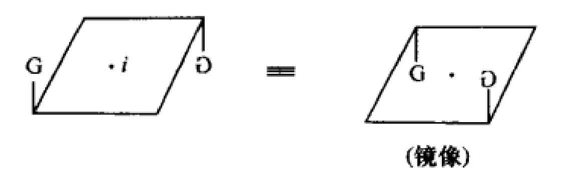


图 4.3 一个具有对称中心(i)的分子实例
参看图 4.1 和图 4.2 中 G 和 Ꭾ的描述

简单反映操作(σ 操作)只能改变一个坐标元素,但不会改变另外两个(例如,把 x、y、z 变为 $-x$、y、z)。二重旋转(C_2)操作改变三个坐标元素中的两个(如把 x、y、z 变为 $-x$、$-y$、z)。

现在所剩下的对称元素就只有旋转-反映轴或 n 阶更迭对称轴 S_n 了。它是一个这样的轴,当一个模型绕此轴旋转 $360°/n$ 之后,再越过与该轴垂直的平面反映,原始模型中的每一部分在旋转-反映模型上都能够找到与之完全相等的部分(或一个分子中的原子)。具有一条 S_4 轴的分子实例是[r-1,t-2,c-3,t-4-(1R,2S,3R,4S)-四-仲-丁基环丁烷],如图 4.4 所示。

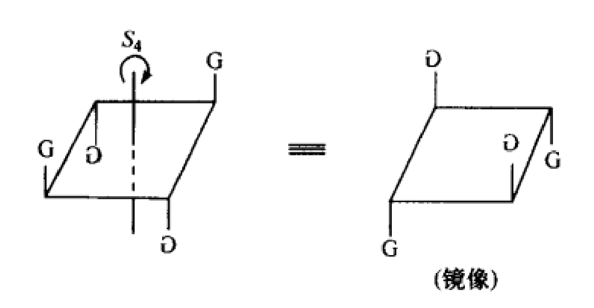


图 4.4 具有一条 S_4 四重更迭对称轴的分子实例
参看图 4.1 和图 4.2 中 G 和 Ꭾ的描述

只有当 n 是偶数时,围绕 S_n 轴的一个 360°旋转-反映操作才必定等同于恒等(也就是说,返回到它原来的位置)。在这种情形中,还有一个被包含在 S_n 轴中的简单 $C_{n/2}$轴。

一条 S_2 轴相当于一个位于此轴和反映面交叉处的反演点($S_2 = i$),S_1 轴等同于一个对称平面($S_1 = \sigma$)。根据群论可以证明,任何拥有一个对称面、对称中心或者更迭对称轴的结构都能与它的镜像重叠;也就是说,这样的结构是非手性的(作为练习,读者应该注意到,图 4.2～图 4.4 中的所有结构均可与其镜像重叠,其中一些结构或许还必须在空间旋转之后方可得到证实)。据此可以推论,分子中 S_n 轴的存在是没有手性的充要条件。

4.3 对称操作和对称点群

对称操作是将分子(或模型,除此之外,甚至任何图形、一组点)置于与原分子不可区分(或等同)的位置的一类操作。正是一个或多个先前所提到的对称元素的操作,使其担当起了"对称操作子"的角色。例如,在图 4.1 中的 **B** 分子,从原始分子出发绕着 C_4 轴进行连续操作,当分别旋转到 90°、180°和 270°时,会得到另外三个相互重叠的物种;当旋转到 360°时又回到原来的位置。以这些方式进行的对称操作被称为 E、C_4^1、C_4^2、C_4^3;E 是恒等操作。

所有可能的对称操作的总和被定义为群。在一个群中可被实施的不同操作的数目称为该群的阶数。在 C_4 的情形中有 4 个操作:E、C_4^1、C_4^2、C_4^3,那么仅由 C_4 操作而产生的群的阶数是 4(其他点群的阶数在讨论它们时将会提及)。

人们很快就会明白,在一个群中不能任意地结合使用对称操作子。某些对称元素的存在意味着另一些对称元素也同时存在。例如,一条 C_2 轴和与之垂直的 σ 面的存在必定隐喻着一条 S_2 轴(即一个对称中心 i)的存在[然而,反过来却不尽然;也就是说,在如图 4.3 所示的例子中,没有 C_2 和 σ,i(或 S_2)依然可以存在]。因此 $C_2 \times \sigma = S_2$,或换句话说,继 C_2 操作后再进行 σ 操作,等同于 S_2。这一点图 4.5 所示的分子是最好的例证。某些对称元素的存在或结合必然排斥其他的对称元素,这也是事实。例如,一个具有 C_3 轴的物种就不能有与之共线的 C_2 轴,除非它还有一条 C_6 轴($C_2 \times C_3 = C_6$)。它也不能含有一条单一的与 C_3 成直角的 C_2 轴;这里或者只能有三条这样的互成 60°角的轴,或者根本没有。因此,我们不能不加区别地随意结合使用对称元素,而应依据适用于点群规则的操作来进行(参阅上文)。对称元素的合理结合构成了众所周知的"对称点群"。在下文中将展示有限的几个点群。

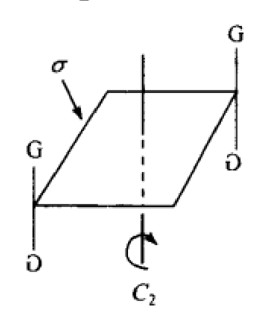


图 4.5 具有 C_2 和 σ 的分子
(暗示 $i = S_2$)
参看图 4.1 和图 4.2 中 G 和 Ɔ 的描述

手性分子必定属于 $\mathbf{C_1}$、$\mathbf{C_n}$ 或 $\mathbf{D_n}$ 点群(或少见的 **T**、**O** 或 **I** 点群),也就是说,属于仅具有本征轴的点群。所有其他的点群,即那些含有更迭(非本征)轴、反映面和反演中心的分子均与非手性分子相关联。在后者的点群中,对于 C_n(包括 $C_1 = E$)旋转操作的 n 的数目总等于反映操作(σ 或 S_n)的数目。

4.3.1 包含手性分子的点群

4.3.1.1 点群 $\mathbf{C_1}$

点群 $\mathbf{C_1}$ 有最低的对称度。它由 Cabcd 这一类型的分子表示(如 CHFClBr,图 2.6);这样的分子根本没有对称性,因此它的确是“不对称的”。唯一的对称元素是恒等 E(总是存在)或等同的一重轴 C_1,因此这个点群被标注为 $\mathbf{C_1}$;其阶数为 1。

4.3.1.2 点群 $\mathbf{C_n}$

在 $\mathbf{C_n}$ 点群中,仅有的对称元素是 C_n 轴。

点群 $\mathbf{C_2}$ 是相当普遍的一个群。例如,(+)-或(-)-酒石酸(图 3.20)、两个环上有相同取代基的手性联苯(例如,图 3.2)、1,3-二氯丙二烯(图 4.6;对称轴成对角线地穿过中心碳原子),和图 4.1 中 **A** 所示的环丁烷衍生物以及 1,2-二氯乙烷的旁式构象(图 2.7)。

图 4.6 1,3-二氯丙二烯

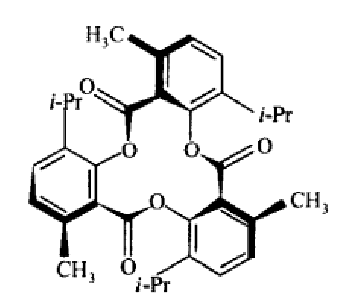


图 4.7 三-邻-百里亭酸酯

点群 $\mathbf{C_3}$ 相当少见。三-邻-百里亭酸酯(图 4.7)即是一个在四个可能的构象中,两个通过倾斜环面而成为 $\mathbf{C_3}$ 点群的实例(另外两个构象属于 $\mathbf{C_1}$ 点群)。光学活性化合物以大约 22 kcal/mol(92 kJ/mol)[4]的活化能经环面翻转而外消旋化。

另一个手性 $\mathbf{C_3}$ 化合物是反式,反式,反式-3,7,11-三甲基环十二烷-1,5,9-三烯(图 4.8),它可以连同它的双键异构体和某种头碰头构造异构体从 1,3-戊二烯[5]的三聚合中一起获得。该化合物也可以或者通过使用手性甲氧基钛-Et_2AlCl 催化剂进行不对称合成,或者用四蒎烷基二硼烷(参阅第 7 章)进行部分不对称破损,以光学活性的形式而获得。

图 4.8 反式,反式,反式-3,7,11-三甲基环十二烷-1,5,9-三烯

在环己烷直链淀粉(图 4.9)[6],也称为 α-环糊精的分子中可以找到 $\mathbf{C_6}$ 点群。

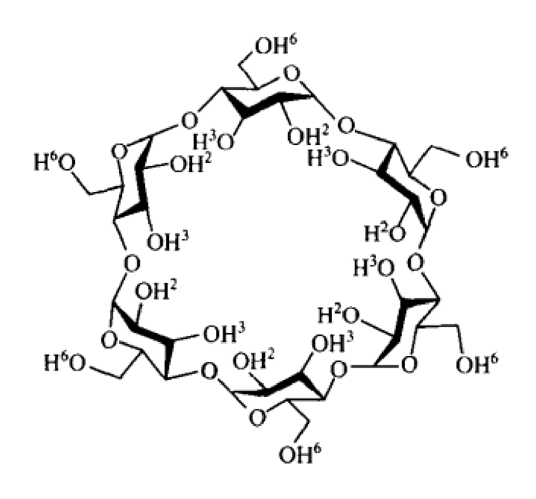


图 4.9　环己烷直链淀粉(α-环糊精)

一系列属于不常见对称群($\mathbf{C_n}$, $n>2$; $\mathbf{D_n}$)的手性化合物已由 Farina、Morandi[4] 和 Nakazaki[7] 汇总。正如我们所见,$\mathbf{C_n}$ 点群的阶数是 n。

4.3.1.3　点群 $\mathbf{D_n}$

点群 $\mathbf{D_n}$ 即所谓的"二面"点群。这些点群是由垂直于 C_n 主轴的 n 个 C_2 轴特征化的,因此它们的对称性相当地高;尽管如此,它们仍然是手性的。

$\mathbf{D_2}$ 点群[4,7]有三条互相垂直的 C_2 轴。在所有的例子中,一个有趣的分子是示于图 4.10 中的扭烷[8,9]。许多属于 $\mathbf{D_2}$ 点群的其他分子实例(丙二烯、螺烷和联苯)将会在第 13 章中见到。

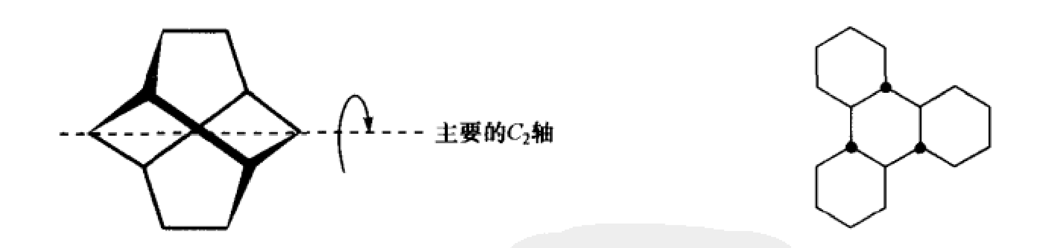


图 4.10　扭烷

图 4.11　反式-反向-反式-反向-反式-全氢苯并菲

以光学活性形式获得的第一个有机 $\mathbf{D_3}$ 化合物是反式-反向-反式-反向-反式-全氢苯并菲(图 4.11)[10]。一个常见的具有 $\mathbf{D_3}$ 对称性的例子是(短暂存在的)乙烷的扭曲式(参阅第 10 章),处于一种既非重叠又非交叉的构象。

$\mathbf{D_n}$ 点群的阶数是 $2n$。因此对于 $\mathbf{D_2}$ 点群,可能的对称操作是 E、C_2、C_2' 和 C_2''(有三条 C_2 对称轴,用 C_2、C_2' 和 C_2'' 表示,以示区别);对于 $\mathbf{D_4}$ 点群,对称操作是 E、C_4^1、C_4^2(或 C_2)、C_4^3、C_2'、C_2''、C_2''' 和 C_2''''(分别为 C_4 轴和四条垂直的 C_2 轴),因

此其阶数为 8。

4.3.2 仅含有非手性分子的点群

除了 $\mathbf{C_n}$ 和 $\mathbf{D_n}$ 之外的其他点群通常都有对称面、一个对称中心或一条更迭对称轴,因此是非手性的。这里以对称元素数目增加的次序对这些点群进行讨论。

4.3.2.1 点群 $\mathbf{C_s}$(或 $\mathbf{C_{1h}}$)

点群 $\mathbf{C_s}$(或 $\mathbf{C_{1h}}$)仅有一个对称面 σ(没有 C_n)。在适当取代的烯烃、芳香化合物和杂环化合物中常常见到这种类型的例子。氯乙烯 $ClHC{=}CH_2$、间-氯溴苯和糠醛可作为例子引用。对于化合物间-氯甲苯,如果甲基的构象是这样的,即其中一个 C—H 键位于苯环平面内,并平分另外两个 H—C—H 的键角,或在观察时标内甲基旋转极快,按平均数计算,足以使人们认为有一个对称面与苯环平面重合(参阅 4.4 节),则该化合物也具有 $\mathbf{C_s}$ 对称性。带有相应的附加条件时,甲醇(CH_3OH)也属于这个点群。CH_2XY 或 CR_2XY 类型的分子和醛类($RHC{=}O$),假如 R 基团或有一个内禀对称面(例如,当 R = Cl 时),或有一个平均对称面,它们也将是其他常见的属于 $\mathbf{C_s}$ 点群的例子。该点群的阶数是 2(操作因子为 E,σ)。

4.3.2.2 点群 $\mathbf{S_n}$

具有点群 $\mathbf{S_n}$ 的分子有一条 n-重更迭对称轴。当 n 是偶数时,有一个一定没有对称面的补充条件,但必定有一条本征旋转轴 $C_{n/2}$ 与 S_n 共存;当 $n = 4m + 2$($m = 0,1,2,\cdots$)时,分子也有一个对称中心,但当 $n = 4m$ 时,分子没有对称中心。当 n 是奇数时,S_n 轴不能独立存在,而必须与 C_n 和 σ_h 共存。属于这个范畴的点群习惯上被称为 $\mathbf{C_{nh}}$(参阅下文),而不是 $\mathbf{S_n}$(奇数 n)点群。

一条 S_2 轴相当于一个对称中心,因此 $\mathbf{S_2}$ 点群也可以被称为 $\mathbf{C_i}$ 点群(参见图 4.3)。该点群的实例(假若人们将甲基定在适当的位置上)是内消旋-2,3-二氯丁烷的反式构象(**A**)、由 1mol 的 D-丙氨酸和 1mol 的 L-丙氨酸(**B**)衍生的反式-二酮哌嗪以及二溴[2,2]-二聚二甲苯(**C**)(参阅第 13 章),所有这些分子均示于图 4.12 中。

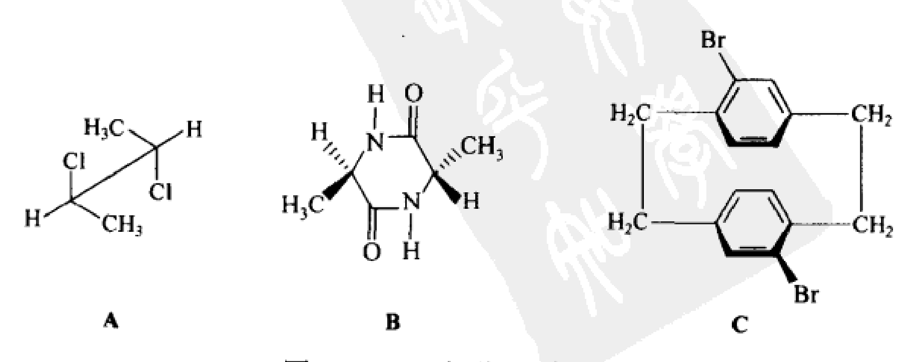


图 4.12　$\mathbf{S_2}$ 点群($\mathbf{C_i}$)的分子

两个丙氨酸分子的二聚，或生成内消旋(C_i)二聚体 **B**，如果两个丙氨酸分子具有相反的构型(异手性)；或生成一个手性(C_2)二聚体(顺式-二酮哌嗪，**B** 的非对映体)，如果它们具有相同的构型(同手性)。但这并不能得出这样一个结论：两个完全相同的同手性分子的二聚必定生成一个手性二聚体；事实证明并非如此[11]。一个同手性分子的二聚得到一个非手性二聚体的例子见图 4.13[12]。

2 (H, $CO_2CH_2CH_2OH$, 1, 2, CO_2H, H) $\xrightarrow{-2H_2O}$ (H, $CO_2CH_2CH_2O_2C$, H, H, $CO_2CH_2CH_2O_2C$, H)

手性　　　　非手性

图 4.13　一个同手性分子产生非手性二聚体的二聚合实例

相反过程——“切割”一个非手性分子成两个同手性片断，即所谓的“coupe du roi”(在历史上这是一种非常有技巧的操作，参阅文献[11])，它已经被实现[13]。

二聚合纯对映体与二聚合相应的外消旋体的立体化学结果有本质的不同，这是值得关注的。因此，就丙氨酸而言，S 对映体的二聚仅可得到手性(S,S)-二酮哌嗪，但(外消旋的)(RS)-丙氨酸的二聚不仅生成外消旋的(RS,RS)-二酮哌嗪，而且还生成非对映的 RS,SR-内消旋异构体(图 4.12，**B**)。相似地，在图 4.13 中，纯 $1R,2S$-对映体的二聚仅可得到所示的(RS,SR)内消旋(C_{2v})二聚体，但相应的外消旋半酯的二聚将得到一个内消旋二聚体(C_{2v})和内消旋二聚体(RS,RS,C_{2h})的混合物。

S_2 点群的阶数是 2，操作因子是 E 和 i。

属于相对罕见的 S_4 点群的一个假想的例子示于图 4.4 中(这里人们又必须将烷基置于合适的位置)。其他的例子(**A**[14] 和 **B**[15])展示在图 4.14 中。S_4 点群的阶数是 4，操作因子是 E、S_4^1、C_2 和 S_4^3。

图 4.14　具有 S_4 对称性的分子

环肽一族例证了属于 S_6、S_8 和 S_{10}点群的分子[16]。S_6 点群的阶数是6,操作因子是 E、S_6^1、C_3^1、i、C_3^2 和 S_6^5。

剩下的对称点群都有对称轴和对称面。这些面被区分为或是含有主轴的 σ_v、σ_d 对称面,或垂直于主轴的 σ_h 对称面。这些对称面与 C_n 或 D_n 类型的轴的各种不同组合产生了绝大多数的下列点群,在最后被提及的一些具有高对称性的点群除外。

4.3.2.3 点群 C_{nv}

点群 C_{nv}具有一条唯一的 C_n 轴和 n 个 σ_v 对称面,并且这些平面都含有与之相交的轴。如果假设这个轴是竖直的,则这些对称面也是垂直的,因此用符号 v 表示。

许多常见的属于 C_{2v}点群的平面型分子展示在图4.15中。任何一个在平面上有条二重轴的平面分子都必定有一个与第一个平面相垂直的对称面,且属于该点群。C_{2v}的阶数是4,操作因子为 E、C_2 和 $2\sigma_v$。

图4.15 属于 C_{2v}点群的分子

点群 C_{3v}也是很普遍的,具有代表性的分子是 $CHCl_3$、NH_3、重叠式的 CH_3CCl_3 和 $C_6H_6Cr(CO)_3$(三羰基苯铬)。C_{3v}点群的阶数是6,操作因子是 E、C_3^1、C_3^2 和 $3\sigma_v$,八面体分子 SF_5Cl 是 C_{4v}点群的一个代表。

C_{nv}点群的阶数是 $2n$,这很容易从上面所提到的特别例子中所推知。

一条 C_∞对称轴是指:分子绕着该轴转动任何角度(无论多小)都会产生与原分子重叠的分子。$C_{\infty v}$点群含有这样一条轴,沿此轴有无数个平面与之相交,但没有其他的对称元素。氯化氢(H—Cl)、一氧化碳(C═O)和氯乙炔(H—C≡C—Cl)都属于 $C_{\infty v}$点群。这种类型的对称性表现为圆锥体,因此常被人称为“圆锥对称性”。这个点群的阶数是∞。

4.3.2.4 点群 C_{nh}

C_{nh}点群有一条 C_n 轴,但只有唯一的一个与之垂直的对称面 σ_h(也就是说,如果 C_n 轴是竖直的,则对称面就是水平的)。

C_{2h}点群是反式-1,2-二氯乙烯和类似取代的烯烃及1,3-丁二烯(**A**)的 *s*-反式(参阅第9章)和乙二醛(**B**)(图4.16)的对称点群。1,4-二氯-2,5-二溴苯(**C**)也属于这个点群。该点群的阶数是4;操作因子是 E、C_2、σ 和 i。

更高级别的 C_{nh}点群很少见,它们通常局限在正在讨论的分子中的特定构象。所有三个羟基指向相同的间苯三酚(图4.16,**D**)属于 C_{3h}点群,六羟基苯的适当构象异构体则类似地属于 C_{6h}点群。一个属于 C_{6h}点群的实际例子是六异丙基苯[17],在该分子中"齿轮装置"将构象中的异丙基夹住,使得所有次甲基的氢原子都指向相同的方向。C_{3h}点群的阶数是6,操作因子是 E、C_3^1、C_3^2、σ、S_3^1 和 S_3^2;通常情况下 C_{nh}点群的阶数是 $2n$。

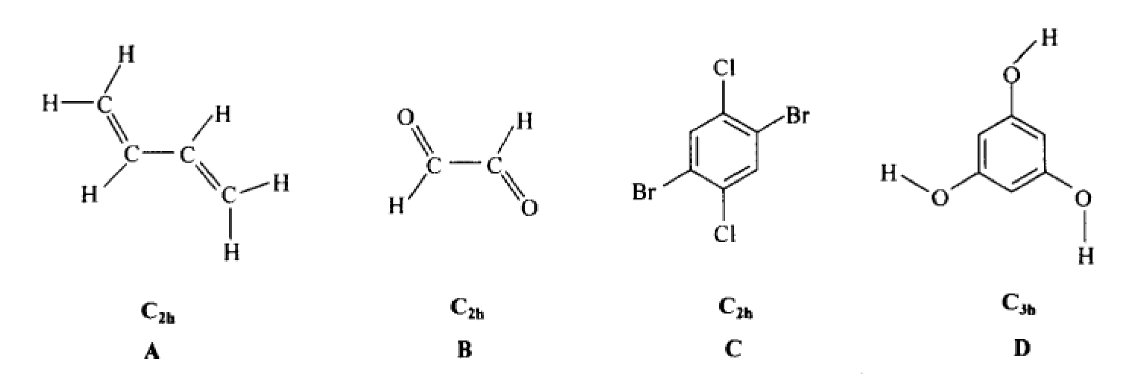


图4.16　属于 C_{2h}和 C_{3h}点群的分子

4.3.2.5　点群 D_{nd}

我们已经看到二面角点群会有一条 C_n 轴和 n 条与之垂直的 C_2 轴。此外,当有 n 个与主轴相交的对称面时,这个对称点群为 D_{nd}[对称面被看作是成对角的(σ_d),因为它们不含有水平轴,而是在两条这样轴间的平分面]。

在丙二烯、某些螺烷和联苯的垂直构象中发现了 D_{2d}点群,它们展示在图4.17中。正如所描述的那样,这些分子有一条竖直的 C_2 对称轴,两个竖直的对称面和两条不在 σ_d 平面内的垂直(成对角线的)水平对称轴,还有一条 S_4 轴。D_{2d}的阶数是8,操作因子是 E、C_2、$2C_2'$、$2\sigma_d$、S_4^1 和 S_4^3。

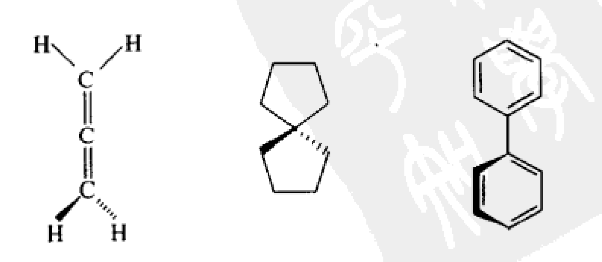


图4.17　属于 D_{2d}点群的分子

点群 $\mathbf{D_{3d}}$发生在作为该点群最重要的代表乙烷的对位交叉式和环己烷的椅式构象中。除了 C_3、三条 C_2 轴和 3 个 σ_v 平面外，该点群还有一条 S_6 对称轴。$\mathbf{D_{3d}}$点群的阶数是 12，操作因子是 E、C_3^1、C_3^2、$3C_2$、$3\sigma_v$、i、S_6^1 和 S_6^5。

属于更高级别的 $\mathbf{D_{nd}}$点群的分子是很少见的。二茂铁的对位交叉构象是 $\mathbf{D_{5d}}$（图 4.18），而重叠构象是 $\mathbf{D_{5h}}$（参阅下文）。根据它们是重叠式还是对位交叉式，联苯铬和双环辛四烯合铀（图 4.18）可以被认为分别属于 $\mathbf{D_{6h}}$和 $\mathbf{D_{8h}}$点群或者 $\mathbf{D_{6d}}$和 $\mathbf{D_{8d}}$点群。$\mathbf{D_{nd}}$点群的阶数如以上实例是 $4n$。

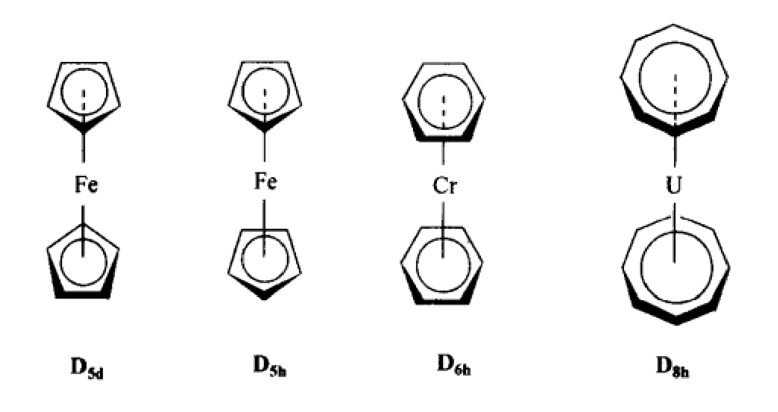


图 4.18　二茂铁、联苯铬和双环辛四烯合铀

4.3.2.6　点群 $\mathbf{D_{nh}}$

$\mathbf{D_{nh}}$这个对称点群有与 $\mathbf{D_{nd}}$相似的对称元素（除了含水平轴，并取代了 σ_d 平面的 σ_v 平面），另外还有一个水平对称面。它比 $\mathbf{D_{nd}}$点群更常见。

属于 $\mathbf{D_{2h}}$点群的常见的有代表性的分子是乙烯、1,4-二氯苯、萘、二苯基环丁二烯和蒽。$\mathbf{D_{2h}}$的阶数是 8，操作因子是 E、C_2、$2C'_2$、$2\sigma_v$、σ_h 和 i。

环丙烷、1,3,5-三氯苯、三氟化硼(BF_3)和苯并菲（图 4.19）属于 $\mathbf{D_{3h}}$点群。它的阶数是 12，操作因子是 E、C_3^1、C_3^2、$3C_2$、$3\sigma_v$、σ_h、S_3^1 和 S_3^2。

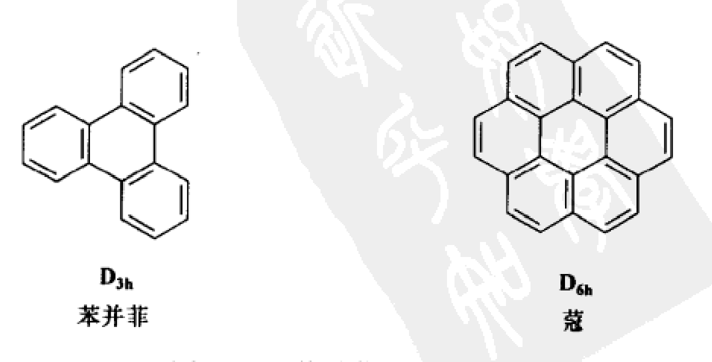


图 4.19　苯并菲和蔻的结构

点群$\mathbf{D_{4h}}$典型地反映了环丁烷(平均的)平面形式的对称性。有四个相同配体的四方平面金属化合物如$PtCl_4$,也属于这个点群。该点群的阶数是16,操作因子是E、C_4^1、C_2、C_4^3、$4C_2'$、$4\sigma_v$、σ_h、S_4^1、i和S_4^3。

对称点群$\mathbf{D_{5h}}$典型地反映了平面(或平均平面)的环戊烷。它也可以在二茂铁的重叠式(图4.18)和环戊二烯阴离子中被观察到。$\mathbf{D_{6h}}$对称点群是很普遍的;苯、六氯苯及蔻(图4.19)都是该点群的代表。对称点群$\mathbf{D_{7h}}$、$\mathbf{D_{8h}}$和$\mathbf{D_{9h}}$可以在䓬鎓阳离子($\mathbf{D_{7h}}$)、双环辛四烯合铀(图4.18)[18,19]、环辛四烯二价阴离子($\mathbf{D_{8h}}$)[20]和环壬四烯阴离子($\mathbf{D_{9h}}$)[21,22]中见到。通常全大环轮烯族[23]属于$\mathbf{D_{nh}}$点群,其中蔻(图4.19)便是一例。$\mathbf{D_{nh}}$点群的阶数是$4n$,这由上面的特例所证实。

点群$\mathbf{D_{\infty h}}$除了有一条C_∞轴外,还含有无限个与之相交的对称面,无限条垂直于主轴的C_2轴以及垂直于C_∞轴的一个对称面。由于这种对称性表现为一个圆筒形,因此被称为“圆筒形对称”。属于$\mathbf{D_{\infty h}}$点群的分子必须是线性的和首尾对称的,如乙炔(H—C≡C—H)、二氧化碳(O═C═O),以及诸如二氢(H_2)的双原子分子。该点群的阶数和$\mathbf{C_{\infty v}}$一样,是∞。

4.3.2.7 相当于柏拉图固体的点群:$\mathbf{T_d}$、$\mathbf{O_h}$、$\mathbf{I_h}$

现在我们该讨论最高对称实体的点群了,它们是所谓的“柏拉图固体”(在柏拉图的Timaeus对话中曾提及),即四面体、立方体、八面体、十二面体和二十面体。所有这些实体的例子现在在分子领域内都有代表。

1) 四面体点群($\mathbf{T_d}$)

正四面体的点群是$\mathbf{T_d}$。它有四条通过每个顶点和对面中心的C_3轴,三条通过相对边缘(即在非共用顶点截止的边缘)对的C_2轴和六个σ_d对称面(参见图1.2,译者注),每个σ_d面都包含一条边,并把对边二等分。属于$\mathbf{T_d}$点群的分子实例是甲烷(**A**)和金刚烷(**B**)(图4.20)。虽然四面体烷烃(图4.20,**C**;R=H)的基本四面体骨架尚未得到,但相应的四-叔-丁基衍生物[**C**,R=$C(CH_3)_3$]已由Maier[24]小组合成出来。$\mathbf{T_d}$点群的阶数是24(全同操作E、2个$4C_3$、6个C_2、$6\sigma_v$、$3S_4$)。

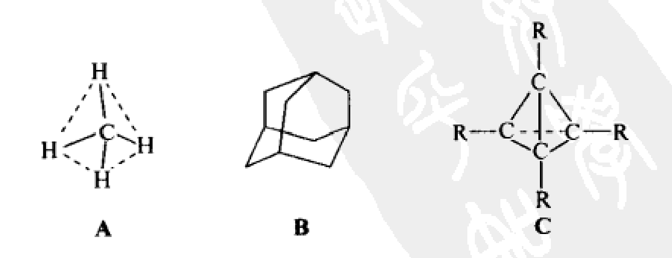


图4.20 属于$\mathbf{T_d}$点群的分子

2）立方点群 $\mathbf{O_h}$

立方体和八面体属于八面体点群 $\mathbf{O_h}$。这个点群有三条 C_4 轴（通过立方体对面的中心或八面体对面的顶点）、四条 C_3 轴（通过立方体的空间对角线或者是通过八面体对面中心的轴）和六条 C_2 轴（通过对边缘中心）。除此之外，还有九个 σ 对称面，其中三个通过对面的中间（平分边缘），六个成对角地通过对面。曾经由 Eaton 和 Cole[25]（也可参阅 11.6.5 节）首次合成的立方烷（C_8H_8）、六氟化硫（SF_6）和有六个相同配体的配位化合物均有八面体对称性。

$\mathbf{O_h}$ 点群的阶数是 48（E、9 个 C_4 轴、8 个 C_3 轴和 6 个 C_2 轴，由于对称面的存在，总数 24 要翻 1 倍）。

3）二十面点群 $\mathbf{I_h}$

剩余的规则多面体是十二面体和二十面体。前者有以规则五边形形成的十二个面；后者有以等边三角形形成的二十个面（二十面体有十二个顶点，而十二面体则有二十个）。这两种固体均属于 $\mathbf{I_h}$ 对称点群，它们有 6 条 C_5 轴，10 条 C_3 轴，15 条 C_2 轴以及 15 个 σ 对称面。物质十二面体立方烷（$C_{12}H_{12}$，图 4.21），它具有正十二面体的形状，已经由 Paquette 及其合作者合成出来[26]。二十面体已经在十二硼烷的二价阴离子 $B_{12}H_{12}^{2-}$ 及其相应的卤化物 $B_{12}X_{12}^{2-}$（X = Cl、Br 或 I）中被发现[27]。二十面体点群（$\mathbf{I_h}$）的阶数是 120，该点群也有 6 条 S_{10} 轴。Buckminster 富勒烯（参阅 11.6.5 节）相当于一个被截断的二十面体，也具有 $\mathbf{I_h}$ 对称性。

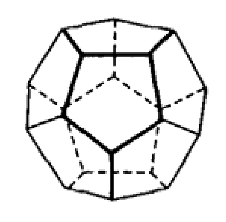


图 4.21 十二面体烷

最高对称性——球面对称（$\mathbf{K_h}$；K 在德文中是 Kugel 的首字母，意即球），由于显而易见的原因，不能被一个有限的点群所代表。

对于一个特定分子或模型的对称点群，可以通过一个适当的二分法[1,3]来系统地推知。然而，这个结果还可以通过一种非二分法更快得到，即看分子是有一条有限的对称轴，还是有一条无限的对称轴，或者根本就没有对称轴。如果有一条无限的对称轴，则根据它是否有一个与该轴垂直的对称面来确定分子是属于 $\mathbf{C_{\infty v}}$点群还是 $\mathbf{D_{\infty h}}$点群。如果没有对称轴，则可能的点群是 $\mathbf{C_1}$（非对称的）、$\mathbf{C_i}$（仅有对称点）或 $\mathbf{C_s}$（仅有对称面）。如果至少有一条对称轴，它的阶数是多少？有没有其他与它相垂直的（C_2）轴？如果没有其他的对称轴，则我们所讨论的是 $\mathbf{C_{nx}}$点群系列；如果有其他的对称轴，我们所讨论的是 $\mathbf{D_{nx}}$点群，n 是主轴的阶数。如果是 $\mathbf{C_{nx}}$点群系列，没有对称面，还是有 n 个包含主轴的对称面，或者有一个与主轴垂直的对称面？第一种情形应该是 $\mathbf{C_n}$ 点群，除非还有一条阶数为 $2n$ 的更迭对

称轴,在这种情况下,应属 S_{2n} 点群。第二种情形所属点群是 C_{nv},最后一种是 C_{nh}。如果分子属于 D_{nx} 点群系列,它是没有对称面,还是只有对角线上的对称面,或者它也有一个垂直于主轴的对称面?前者属于点群 D_n,第二种情形属点群 D_{nd},最后一种是点群 D_{nh}。最后只剩下具有很高对称性的点群 T_d、O_h 和 I_h,它们少见且容易辨认。

4.4 平均对称性

平均对称性是指分子模拟高于存在于任何一种贡献结构的对称性,这是因为这些结构的快速互变在时标上远远快于测定对称性实验的设计速度。正如在第 2 章中所讨论的,这种情形在真实的分子中是比较常见的。

举个凭直觉就很容易掌握的例子——环己烷。众所周知,环己烷以对称性为 D_{3d} 的椅式结构存在,在 −100℃ 时,该化合物的 NMR 谱图(参阅第 11 章)确实说明分子具有 D_{3d} 对称性。然而在室温下,由于其椅式结构的快速翻转,等价的平均氢原子在 ^{1}H NMR 谱图上只显示一个唯一的信号。这一观察结果恰恰与人们所设想的环己烷是平面的结构相一致(D_{6h}),因此我们假设的环己烷的平均对称性是 D_{6h} 是合理的,尽管其平面结构具有很高能量,甚至都不对应椅式翻转的过渡状态(第 11 章)。人们已经进行了这一直观结论的严密论证[28]。遗憾的是,“非刚性对称性”的绝大部分例子不能以这种直观的方法来处理,而且这已超出了本书的范围。

4.5 对称性与分子性质

一般说来,物质的物理性质取决于分子的结构,其中的一些性质可以根据分子的对称性分析而得到预测。现在我们将讨论三个这样的性质:旋转平面偏振光的能力、显示永久偶极矩的能力和被称为对称数的热力学重要性质(我们将在第 8 章中介绍对称性性质和 NMR 的关系,在第 12 章中介绍它们与手性光学性质的关系)。

4.5.1 偏振光的旋转

旋光性(参阅第 1 章)与对称性的关系是简单的:只有其分子属于手性点群的物质能够使偏振光旋转。分子中 S_n 轴(包括 $S_1 = \sigma$ 和 $S_2 = i$)的存在阻止其显示光学活性。光学活性是一个假标量性质,它意味着在一个本征操作(旋转)中该性质是保持不变的,但在一个非本征操作(反映)中,符号会发生改变。与之相反,

标量性质是那些无论在本征或非本征操作中都不会改变的性质。由于一个非本征的操作(反映),会把一个对映体改变成另一个相对映体,因此对映体(包括对映物质)如在第 3 章中所指出的,具有完全等同的标量性质。

据此即刻可以推知,只有那些具有点群 $\mathbf{C}_n$(包括 $\mathbf{C}_1$)和 $\mathbf{D}_n$(以及不常见的去对称点群 **T**、**O** 和 **I**)的分子才能产生旋光性;反之则不一定如此。手性点群的分子通常会表现出旋光性,但偶尔会由于叫做"偶然性退化"[29]的原因而不显示。我们已经看到(第 1 章),温度、溶剂或 pH 的改变可以使分子的旋光性从正值经过零,再变为负值,照射波长的改变也有同样的作用(第 12 章)。两种具有相反旋光性的不同手性物质的混合物(例如,一种天然产物的提取物),通过偶然补偿有时也会表现出零旋光性。最后,在某些情况下,一个手性物质的旋光度值是如此之小,由于受仪器检测限的限制,以至于观察不到。例如,乙基-*n*-丙基-*n*-丁基-*n*-己基甲烷[30]在 280 nm 下其比旋光度值小于 0.04,新戊-1-*d* 醇,$(CH_3)_3CCHDOH$ 在 80%的丙酮溶液中[31],300 nm 以上没有旋光,但其 *S* 异构体在已烷溶剂中表现出一条平滑的负的 ORD 曲线,虽然其强度不高[32]。这样的分子被认为是潜手性的[29]。一些更详尽的涉及外消旋体的手性分子零旋光性的情形将在第 12 章中进行讨论。

新戊-1-*d* 醇的提及引出了两个配体仅仅在同位素组成上不同的手性化合物光学活性的一般问题。很明显,一般类型 R_1R_2CXX' 的化合物,当 X 和 X′处于同位素差异时,是手性的;如果是非外消旋的,所带来的问题是:它们是否具有明显的旋光活性。用于最早期研究的对象是氘代的 R_1R_2CHD 和 $R_1R_2CX^DX^H$ 类型化合物(X^D 和 X^H 基本相同,仅仅是由一个或多个氘原子取代了一个或多个氢原子)。原因是两个方面的:早期氘元素的可利用性以及在氢和氘之间的相对差异远大于任何其他的两种稳定同位素,这使得它在研究光学活性上相对容易,如果有的话,在这种情形中可以被检测到。

事实上,自从 1949 年以来,许多此类光学活性化合物已经被发现[33],包括 $C_6H_5CHDCH_3$(参考文献[34])和 $CH_3CHOHCD_3$(参考文献[35]),它们例证了上面所提到的那两类手性氘代化合物。(+)-$C_6H_5CHDCH_3$ 的构型和最大旋光度已经被明确地测定[36];右旋碳氢化合物是 *S*(也就是说,较早期 $C_6H_5CHClCH_3$[34]的 $LiAlD_4$ 还原研究以构型几乎完全翻转进行),它的纯的对映纯物质的比旋光度值是$[\alpha]_D^{20}=0.81\pm0.01$。化合物(+)-$CH_3CHOHCD_3$ 是 *S* 构型,它的$[\alpha]_D^{27}=0.2$(*c* 4,$CHCl_3$)。化合物 $C_6H_5CHOHC_6D_5$ 也以光学活性形式获得[37];其对映纯物质的比旋光度值$[\alpha]_D^{20}$(*c*16,$CHCl_3$)的计算值为 1.00。对于其历史性的说明,见参考文献[37~39]。

由其他元素的同位素而产生的光学活性的实例很少见到;图 4.22 列出所研究化合物,**A**(参考文献[40])、**B**(参考文献[41])和 **C**(参考文献[42])及其各自的旋

光度值。

$CH_2C_6H_5$ / $^{16}O=S=O^{18}$ / $C_6H_4CH_3$-p　　^{18}O, ^{16}O, 1　　$^{13}CH_2C_6H_5$ / S=O / $^{12}CH_2C_6H_5$

(*S*)-(−), $[\alpha]_D^{25}$ −0.16 (*c* 7.8, $CHCl_3$)　　**A**

1-(*R*), 正CD　　**B**

(*R*)-(+), $[\alpha]_{280}^{25}$ +0.71 (*c* 5.6, $CHCl_3$)　　**C**

图 4.22　由于不同于 H 或 D 的同位素差异所致的光学活性

4.5.2　偶极矩

化合物的(永久)偶极矩是由于其分子中不平衡的电荷分配所致。从原则上讲,分子中任何两个不同的原子(即—X—Y—取代基),由于 X 和 Y 的电负性或多或少都存在着差异,所以总会产生区域性偶极。但作为一个整体,只有当此处的—X—Y—基团的区域偶极不能完全被分子内彼处的区域偶极抵消时,分子才具有偶极矩。对称性性质能够指出该分子是否具有偶极矩。特别是,如果分子有一个对称中心,则其每个区域性偶极都会相应地有一个与之大小相等、方向相反的偶极,因此总偶极矩为零。因此,在其他点群中具有偶数为 n 的 $\mathbf{S_n}$(包括 $\mathbf{C_i}$)点群的分子不会有永久偶极矩。如果一个分子有一条 C_n 轴,那么在与此轴成直角的方向上的偶极矩矢量分量为零,此分子最多会在沿着此轴的方向上有一个偶极矩。然而,这个偶极矩分量也将会消失:①如果有一个垂直于此轴的对称平面;②至少另外存在一个与前一个轴垂直的轴。条件①排除了 $\mathbf{C_{nh}}$点群,而条件②则排除了所有的 $\mathbf{D_n}$、$\mathbf{D_{nd}}$和 $\mathbf{D_{nh}}$二面角类点群。由此得出,只有具有对称点群 $\mathbf{C_n}$(包括 $\mathbf{C_1}$)、$\mathbf{C_s}$ 和 $\mathbf{C_{nv}}$中的分子才有永久偶极矩。

我们可以分别以反式-1,4-和反式-1,2-二溴环己烷的两个椅式构象(图 4.23)为例。反式-1,4-化合物的两种构象异构体都属于 $\mathbf{C_{2h}}$点群,因此其偶极矩一定为零;相反,反式-1,2-化合物的两种构象都属于 $\mathbf{C_2}$ 对称点群,因此具有偶极矩(在一些教科书中,双直立构象异构体的偶极矩被错误地认为是零)。从分子模型的研究中可以知道(参阅第 11 章中 4-叔-丁基取代同系物的偶极测量),双平伏构象异构体的偶极矩是 3.3 deb,而双直立构象异构体是 1.2 deb,后者的偶极矩大得惊人,其计算值仅为 0.37 deb[43,44]。

在确定一个分子是否有偶极矩时,一定不能平均化分子的对称性。这样,即使1,2-二氯乙烷(图 2.7)中心对称的反式结构的 $\mu=0$,它仍然有一个偶极矩(在32℃的气相中为 1.12 deb),它或许会被错误地认为相等概率的旁式构象的偶极矩

$\mu=0$　　$\mu=0$　　$\mu=3.3$deb　　$\mu=1.2$deb

图 4.23　反式-1,4-和反式-1,2-二溴环己烷的偶极矩

彼此可以相互抵消。它们不能抵消的原因是极化作用(即偶极矩的平方)的平均化,而不是偶极矩本身。

4.5.3　对称数

分子的对称数 σ 被定义为:经过刚性旋转,分子可以进入的不可区分但又不完全相同的位置的数目。它在计算熵值时很重要。对称性减少熵值,因为它意味着一个分子通过刚性旋转所得到的排布(指整个分子的旋转)和以另外的方式对旋转熵做出贡献,是可以重叠的,因而在热力学上是不可以区分的。因此,不同的旋转排列数目减少,旋转熵也随之减少。

为了达到适当的不可区分的位置(在热力学上毫无用处的概念标注的不可区分性除外),最容易的方法是,操作分子中各种不同的对称轴。这样对于水来说,旋转 C_2 轴(E, C_2)的操作将互相交换氢原子的位置:因此对称数是 2。一个更为复杂的例子是 1,3,5-三氯苯(对称点群为 $\mathbf{D_{3h}}$, $\sigma=6$),见图 4.24。上面的三种排列是由旋转分子的三重轴而产生的,下面的三种排列则是第一类(E)通过围绕每一条二重轴旋转产生的。如果我们还记得对称点群阶数的概念(4.3 节),我们就会意识到,对于一个手性点群,对称数等于其点群的阶数,而对于一个有限的非手性点

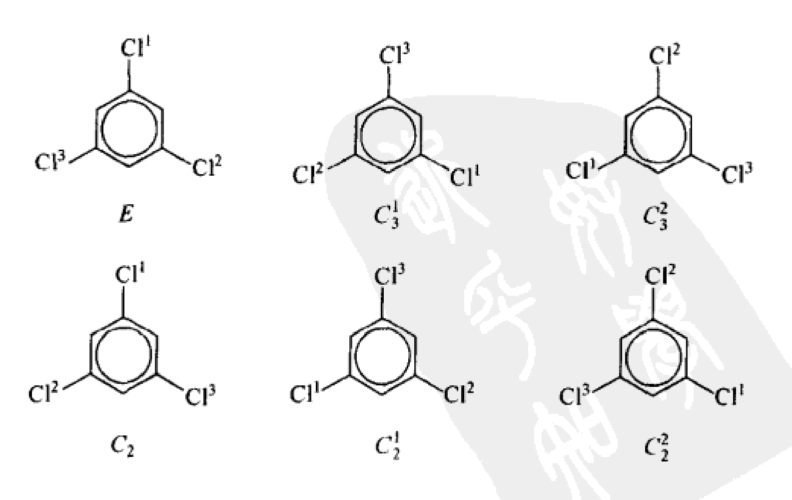


图 4.24　1,3,5-三氯苯的刚性旋转

群,对数是其阶数的一半(因为仅有一半的对称操作是旋转操作,而另外一半操作是第二类操作,它与在其内并不产生真实的原子重合的对称数的概念无关)。$C_{\infty v}$和$C_{\infty h}$是例外情形,它们的阶数是∞,但它们的对称数分别是1和2。

表4.1列出了各种点群的阶数及其相应的对称数。在第10章和第11章中我们在计算立体异构体的熵差时将再次用到对称数。

表4.1　点群、阶数及其对称数

群	C_1	C_n	D_n	C_s	S_n 1)	C_{nv};C_{nh}	$C_{\infty v}$	D_{nd};D_{nh}	$D_{\infty h}$	T_d	O_h	I_h
阶数	1	n	$2n$	2	n	$2n$	∞	$4n$	∞	24	48	120
σ	1	n	$2n$	1	$n/2$	n	1	$2n$	2	12	24	60

1) 包括$C_i = S_2$,阶数为2,$\sigma=1$。

参考文献

[1] Donaldson, J. D. and Ross, S. D. *Symmetry and Stereochemistry*, Halsted/Wiley, New York, 1972.

[2] Heilbronner, E. and Dunitz, J. D. *Reflections on Symmetry*, VCH, NewYork, 1993.

[3] Hargittai, I. and Hargittai, M. *Symmetry Through the Eyes of a Chemist*, 2nd ed., Plenum Press, New York, 1995.

[4] Farina, M. and Morandi, C. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 1819.

[5] Furukawa, J., Kakuzen, T., Morikawa, H., Yamamoto, R., and Okuno, O. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, *41*, 155.

[6] Hybl, A., Rundle, R. E., and Williams, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2779.

[7] Nakazaki, M. *Top. Stereochem.* **1984**, *15*, 199.

[8] Whitlock, H. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3412.

[9] Adachi, K., Naemura, K., and Nakazaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 5467.

[10] Farina, M. and Audisio, G. *Tetrahedron* **1970**, *26*, 1827, 1839.

[11] (a) Anet, F. A. L., Miura, S. S., Siegel, J., and Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1419. (b) Mislow, K. *Croatica Chem. Acta* **1985**, *58*, 353.

[12] Nouaille, A. and Horeau, A. *C. R. Acad. Sc. Ser. II* **1985**, *300*, 335.

[13] Cinquini, M., Cozzi, F., Sannicolo, F., and Sironi, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4363.

[14] McCasland, G. E. and Proskow, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 4688; *ibid.* **1956**, *78*, 5646.

[15] Helmchen, G., Haas, G., and Prelog, V. *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 2255.

[16] Prelog, V. and Gerlach, H. *Helv. Chim. Acta* **1964**, *47*, 2288.

[17] Siegel, J., Gutierrez, A., Schweizer, W. B., Ermer, O., and Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1569.

[18] Streitwieser, A. and Müller-Westerhoff, U. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 7364. Streitwieser, A., Müller-Westerhoff, U., Sonnichsen, G., Mares, F., Morrell, D. G., Hodgson, K. O., and Harmon, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 8644.

[19] Zalkin, A. and Raymond, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 5667.

[20] Katz, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 3784.

[21] Katz, T. J. and Garratt, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2852; *ibid.* **1964**, *86*, 5194.

[22] LaLancette, E. A. and Benson, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2853; *ibid.* **1965**, *87*, 1941.

[23] Agranat, I., Hess, B. A., and Schaad, L. I. *Pure Appl. Chem.* **1980**, *52*, 1399.

[24] Maier, G., Pfriem, S., Schäfer, U., and Matusch, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 520. Maier, G., Pfriem, S., Schäfer, U., Malsch, K, D., and Matusch, R. *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 3965.

[25] Eaton, P. E. and Cole, T. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 963, 3157.

[26] Ternansky, R. J., Balogh, D. W., and Paquette, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4503. See also Paquette, L. A. In Lindberg, T., ed., *Strategies and Tactics of Organic Synthesis*, Academic Press, New York, 1984, p. 175.

[27] Muetterties, E. L. and Knoth, W. H. *Polyhedral Boranes*, Marcel Dekker, New York, 1968, pp. 21ff.

[28] Leonard, J. E., Hammond, G. S., and Simmons, H. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5052.

[29] Mislow, K. and Bickart, P. *Isr. J. Chem.* **1976/77**, *15*, 1.

[30] Wynberg, H., Hekkert, G. L., Houbiers, J. P. M., and Bosch, H. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2635. Wynberg, H. and Hulshof, L. A. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 1775.

[31] Mosher, H. S. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 1733.

[32] Anderson, P. H., Stephenson, B., and Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 3171.

[33] Alexander, E. R. and Pinkus, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 1786.

[34] Eliel, E. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 3970.

[35] Mislow, K., O'Brien, R. E., and Schaefer, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5512.

[36] Elsenbaumer, R. L. and Mosher, H. S. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 600.

[37] Makino, T., Orfanopoulos, M., You, T.-P., Wu, B., Mosher, C. W., and Mosher, H. S. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5357.

[38] Arigoni, D. and Eliel, E. L. *Top. Stereochem.* **1969**, *4*, 127.

[39] Verbit, L. *Progr. Phys. Org. Chem.* **1970**, 7, 51.

[40] Stirling, C. J. M. *J. Chem. Soc.* **1963**, 5741.

[41] Kokke, W. C. M. C. and Osterhoff, L. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7583. Kokke, W. C. M. C. *J Org. Chem.* **1973**, *38*, 2989.

[42] Andersen, K. K., Colonna, S., and Stirling, C. J. M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1973**, 645.

[43] Abraham, R. J. and Bretschneider, E. "Medium Effects on Rotational and Conformational Equilibria," in Orville-Thomas, W. J., ed., *Internal Rotation in Molecules*, Wiley, New York, 1974, pp. 481, 567.

[44] Eliel, E. L., Allinger, N. L., Angyal, S. J., and Morrison, G. A. *Conformational Analysis*, Wiley-Interscience, New York, 1965; reprinted by American Chemical Society, Washington, DC. 1981.

第5章　构　　型

5.1　定义:相对构型与绝对构型

IUPAC[1](国际纯粹与应用化学联合会)将构型定义为“分子实体的原子在空间中的可以区分立体异构体的排布,这种异构现象不是由于构象间的差别所致”。因此,这种由排除法给出的定义又依赖于构象的定义[1]。构象的定义是:“在立体异构体中由于围绕形式单键旋转而互变所导致的不同的原子空间排布。一些权威人士将此术语扩展到三方锥中心的翻转和其他的多面体重排。”其他的专家含蓄地将三方锥中心的翻转看作是构型变化。在定义“形式单键”时也遇到了困难。在图5.1中的酰胺类化合物和硫代酰胺化合物中的C—N键看成是单键呢,还是部分双键?由此可以认为这些化合物的顺反异构体是在构型上的不同,或者说它们仅仅是具有特定构型的构象异构体?同样的问题也出现在联苯(图3.2及第13章)和其他许多结构中。如在第3章中详细阐述的与2-溴丁烷有关的(图3.10)问题与观察技术有关。事实上,物理化学家倾向于不排除围绕单键的旋转来定义构型,因为他们的方法学(例如,振动光谱)足以检测到相差相当低的能垒的物种。如果认可他们的观点,那么构型仅仅是指一个已知构造的分子中的原子的空间排布,也就是说,仅仅涉及结构的立体化学特征。那么丁烷中的旁式和反式就变成了构型异构体。但是有机化学家很少会在这种意义上使用构型这一术语。有一种相反的极端情况,即有人建议,在构型的定义中(参阅上文),对于围绕任何一级键的旋转,都不予以考虑,也包括双键。依据这种观点,顺式-和反式-2-丁烯应该是构象异构体,而非构型异构体;这样一种观点被IUPAC定义排除在外是可以理解的。

H_3C, δ^+, CH_3, $C{=}N$, δ^-O, $C_6H_2(NO_2)_3$

C—N能垒 21.0 kcal/mol

H, δ^+, $CH_2C_6H_5$, $C{=}N$, δ^-S, CH_3

C—N能垒 25.1 kcal/mol

图5.1　酰胺和硫代酰胺的能垒

在本书中,我们将以下述意义来使用构型:“一个特定构造分子的原子在空间的排布,而对仅是围绕一个或多个单键的旋转所引起的不同排布,如果这种旋转快到无法分离出不同的物种时不予考虑。”基于这个定义,适当取代的联苯(阻转异构

体,参阅第13章)立体异构体,只要它们可以被分离,就认为是构型异构体;因而,烯烃的顺-反异构体自然也被认为是构型异构体(关于单、双键界线的问题也就不存在了)。

出于几个原因,人们承认这个定义是相当不完善的。一是刚才提到的构成单键的不确定性;另一个是随意地将分离(而不是一些其他因素,诸如通过一种或另一种技术的光谱可观察性)作为构型异构体存在的标准;也就是说,它涉及应用于可分离性标准的"残留异构体"(参阅第3章)。一个更严重的不完善是,"可分离性"本身就不是一个定义清晰的术语,在此术语中缺少对"可分离"物种所需要的寿命和实验温度的参照。尽管有这些不足,化学家通常还是认可了在构型中构成差异的因素;在那些为数不多的有疑问的例子中,应由特定作者来定义这一术语的含义。

构型的确定和描述是显示立体异构现象,包括手性立体异构现象的分子结构测定的核心部分。在本章的稍后部分,我们将探索在实验中如何测定构型,以及如何用图形或与化学名称有关的描述符号来描述它们(也可参阅第9和11章)。然而在做这一切之前,人们期望的是区分相对和绝对构型,我们不妨用比喻来解释这种区分。

假如有一个尚未学会区分左与右的孩子,得到一左一右两只鞋子。这个孩子并不能分辨哪一只鞋是左,哪一只是右(即它们的绝对构型),但这个孩子却能很清楚地知道这两只鞋是不同的,即一只鞋适合他的一只脚(脚A),而不适合另一只脚(脚B);反之,另一只鞋亦然。当给他一堆鞋时,这个孩子(通过一些尝试)可以把它们分成两类:一类适合脚A;另一类适合脚B。换句话说,在全然不知哪只鞋子(或脚)是"右",哪只是"左",即它们绝对构型的情形下,这个孩子能够确定这些鞋子分别适应于哪只脚,即它们的相对构型。

以Ruch[2]的术语,即使这个孩子不知道任一物体真实的手性取向(绝对构型)[3],他还是能够分辨出两只鞋(或者一只脚和一只鞋)是同手性的(homochiral),还是异手性的(heterochiral)(指相同或相反的相对构型)[3]。

1951年以前,化学家就处在这个孩子的状态:许多手性物质和其他物质间的构型相关(即相对构型)是知道的(参阅5.4节),但其绝对构型或手性取向却不知道[过去通常是把构型和(+)-或(-)-甘油醛($HOCH_2CHOHCHO$)的构型联系起来]。人们也知道许多具有多于一个手性中心的分子中,各个手性中心的相对构型,例如,这种相关可以通过X衍射结构测定来确立。然而,曾认为X衍射并不能区分对映异构体(参阅第2章),因此,也就无法揭示是哪一种对映异构体。这种情形在1951年被改变了。这要归功于将反常X射线散射创造性地应用于绝对构型的测定,详细描述见5.3节[4]。

5.2 绝对构型及其标记

正如构造异构体不仅可以用分子式,而且可以用名称来表示一样,人们也期望对对映异构体能如图 3.14 用三维(3D)或投影式描绘乳酸对映体那样,给予它们可以区分的符号(即所谓的"描述符号")。当然,人们可以通过实验中能观察到的旋光符号来确定这两个酸,但我们还想不求助绘制分子图式就可确定它们的三维结构。正是为了这样一个目的,构型标记体系诞生了。

在旋光(+或-)和构型标注符号(*R* 或 *S*)间没有一一对应关系。事实上,旋光符号不仅可以随波长 λ(参阅第 12 章),还可以随溶剂甚至随浓度(参阅第 1 章)而变化。因此,必须总是注明旋光测试的条件(如波长、温度、溶剂及浓度)[5]。

也许是出于巧合,现在普遍使用的指定分子构型的 Cahn-Ingold-Prelog (CIP)[6,7]体系与 Bijvoet[4]实验测定绝对构型出于同年,即 1951 年诞生[8]。在 CIP 体系中,斜体的描述符号 *R* 或 *S* 被放在括号里,只有当作为化学名称的前缀(即构型描述符号)时,与一个连字符相连,以此来表示对映异构体和非对映异构体的构型。为了给手性中心确定正确的描述符号,人们采用 CIP 手性规则[6b]。一般说来,与手性中心相连的四个基团可以以唯一的顺序排列;暂且让我们称这些基团为 A、B、D、E,而且假设它们的优先顺序是 A 优先于 B、B 优先于 D、D 优先于 E(A>B>D>E 或 A→B→D→E)。CIP 手性规则要求我们从最低优先基团,即基团 E(图 5.2)所占位置相反的一侧来观察模型,然后剩下的三个基团将以一个三脚支架式排列,三脚朝着观察者。如果排列顺序或三个基团的方向指向是按照 A→B→D顺时针排列(图 5.2),那么构型符号是 *R*(来自拉丁文 rectus,意为右);如果是逆时针排列,则构型符号为 *S*(来自拉丁文 sinister,意为左)。



图 5.2　手性规则

下面,我们来讨论顺序规则[6b,7],即以优先权次序排列 A、B、D 和 E 的规则。首先,基团的优先确定是以原子序数为基础的:较高原子序数的基团优先于较低原子序数的基团。图 5.3 展示了最简单的已知手性分子,CHFClBr(第 2 章)的一个对映体的描述符号的确定。

读者应该参考一下图 3.15 关于三维构型转变成 Fischer 投影式的有关内容:如果所画的投影式中最低优先的原子在底部或顶端,其他三个原子或基团是顺时

针排列，则它是 *R* 构型；如是逆时针排列，则对应于 *S* 构型。当最低次序基团在 Fischer 投影式的侧面时［图 5.3(b)，*R* 构型］，这个对应性不成立；在这种情况下，相反的归属才是正确的(参阅第 67 页)。

图 5.3 CHFClBr 的构型

(a) 从左面观察的 Fischer 投影式；(b) 从背面观察的 Fischer 投影式

为了将锥形三配体(三配位)原子，如 N、P 也包括在该体系中，“短缺”的第四个基团(通常是孤电子对)的原子序数被认为是零，因此它自动具有最低优先次序(图 5.4)。

图 5.4 三配体原子构型

当直接与手性中心相连的原子有两个或更多的相同时，如图 5.5 所示的乳酸分子，则需要使用外延规则：如果与手性中心相连的最邻近原子不能做出判断，就继续向外到第二级原子，然后，如果需要将转向第三级或更外层的原子。就乳酸分子而言，由于 CO_2H 和 CH_3 的碳原子不能做出判断，就应转向下一级相连的原子，并注意到 O>H。这种树状图探究(图 5.6)的合理实施需要一个定义明确的等级制度[7]。最重要的原则是：①在我们考虑下一层原子之前，首先必须把已知层面的所有原子或原子基团探究清楚(图 5.6)。因此，在 β-甲氧基乳酸(图 5.5)中，在发现第二层与每个碳原子相连的原子都是氧原子之后，不必转向第三层，而是必须进一步探究第二层(图 5.6)，并注意到在 CO_2H 中的碳上连有第二个氧原子，而在 CH_2OCH_3 的碳上却没有，由于有 O>H，所以 $CO_2H>CH_2OCH_3$。②相反，一旦在一层中确立了一条路线优先于另一条，那么这种优先将被带到下一层。假设想要确定图 5.7 中的两个取代基的次序。很显然第一层(C)、第二层(C、C、H)或第三层(C、H、F、C、H、Br)都不能做出判断；因此，不得不进入第四层。并且人们也的确采用了在第三层的较高优先路径(Br>F)。因此，取代基 B 优先于取代基 A 的判

断是建立在优先分支的第四层中 Br＞Cl，而非在第四层的较不优先分支中 I 具有最高原子序数的观察上。

O ② OH
C
①HO—C—H④ = ③H_3C—C—OH①
CH_3 ③　H ④
(S)-(+)-乳酸

(S)-(−)-β-甲氧基-乳酸　　(S)-(−)-甘油醛

图 5.5　顺序规则的应用

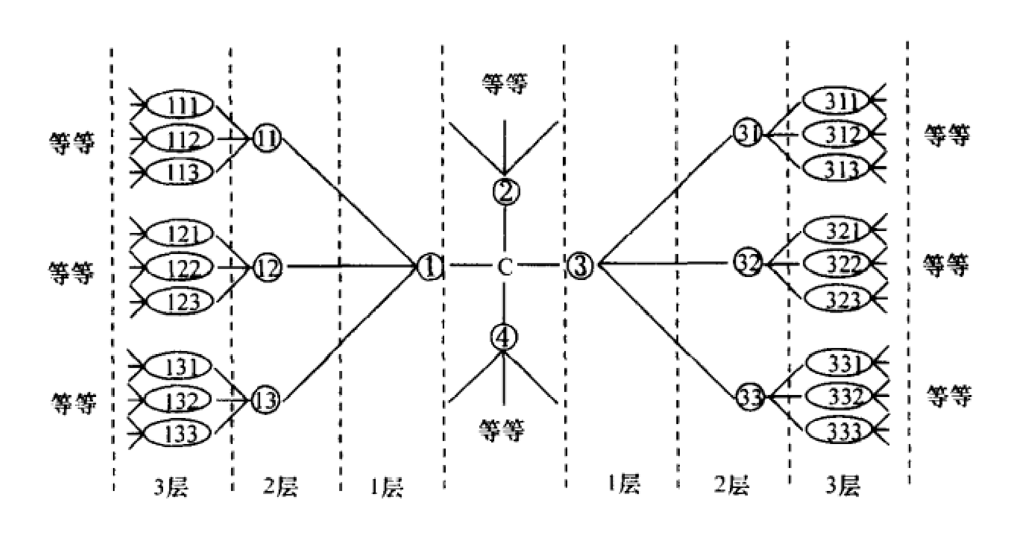
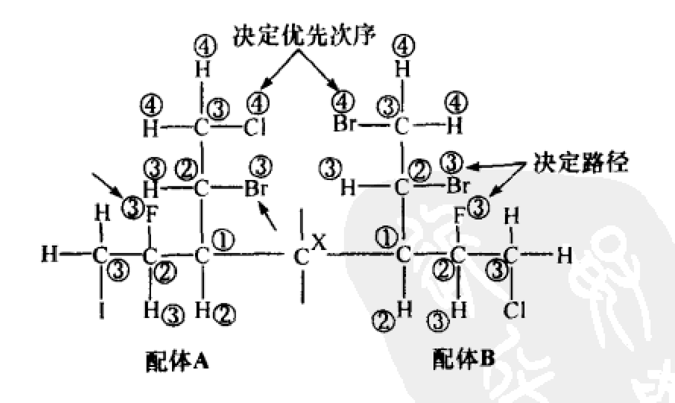


图 5.6　树状图



B＞A

图 5.7　路径等级

接下来，我们考虑一下甘油醛的例子（图 5.5）。很显然，OH＞C＞H，但这里有一个 CH_2OH 和 CH═O 的优先权问题。这个问题依照惯例，将多重键上的每一个原子

看作是连接了一个与多重键另一端同样的"幻"(复制)原子而得以解决。因此

—C═O　变为　—C(O)—O—(C)　　—C═C　变为　—C(C)—O—(C)

—C≡N　变为　—C(N)(N)—N(C)(C)　　—C≡C　变为　—C(C)(C)—C(C)(C)

[补足(复制或幻影)的原子被放在括号里,而且被认为没有连接取代基]。由此可见在甘油醛中,C═O 优先于 C—O(图 5.5)。

当一个取代基是双齿(或三齿、四齿),或当有一个环状或双环组分连结在一个取代基上时,就需要有取代基的补充化[7,9]。在两者中的任一情形下,环状结构上的每一个分支点都被切断(在此点上,它复制一次),然后,分支点上的原子在断开的链的末端被补足。图 5.8 中展示的是四氢呋喃衍生物的双齿取代基的例证。在手性中心处,五元环的两个分支被切断,然后再在这样产生的两条支链的每一个末端补充上幻原子,由此可见,在 A 处分割,产生一个假想的取代基—$CH_2OCH_2CH_2$—(C),它优先于真实的非环取代基—$CH_2OCH_2CH_3$。这是由于前者的末端上存在一个幻 C 原子;相反,在 B 处分割,也产生了一个假想的取代基—$CH_2CH_2OCH_2$—(C),它排在真实的取代基—$CH_2CH_2OCH_2CH_3$ 之后,因为后者有三个氢原子与端基碳原子相连,而前者一个也没有,因此,整个分子的构型符号是 S。

图 5.8　显示 **A** 处分割优先的双齿取代基的立体化学命名

一个分割环取代基的相关例子示于图 5.9 所示的结构中,**A** 中的六元环被处理成 **B** 中的情况。因此正确的次序是:二-n-己基>环己基>二-n-戊基>H,其构型为 S。

图 5.9　立体化学命名中的环状取代基

现在,我们准备好来考虑苯基(图 5.10,**A**)。由于六个碳原子中的每一个都是以双键(在任一 Kekulé 结构中)与另一个碳原子键合,因此每一个环上的碳原子都

带有一个复制的碳原子作为取代基。根据环系规则，这样被补充的环被打开（图5.10，**B**）后，产生了图5.10中**C**这样的表示方式。

A　　**B**

C　　C* = 手性中心

图5.10　顺序规则中苯的处理

在本章中将要提到的最后一个涉及物质或构造差异的规则（不同于构型的差异）适用于，其取代基的不同仅仅是由于同位素取代形成的分子。这里的次序规则是："较高原子质量的同位素优先于较低质量的同位素。"如D>H、$^{13}C>^{12}C$。对于$C_6H_5CHDCH_3$、$CD_3CHOHCH_3$、苄基*p*-甲基苯砜-^{16}O,^{18}O和L-缬氨酸-4-^{13}C的应用示于图5.11。另外，化合物3-己醇-2-*d*（图5.11）是这条规则并不适用的一个例子，因为在没有同位素取代的情况下，丙基优先于乙基；因此这个化合物的构型符号和未标记的3-己醇的相应构型符号是一致的。

(*S*)-(+)　$[\alpha]_D^{20}$ 0.81　　(*S*)-(+)　α_D^{25} 0.27　　但　(*S*)　[如(*S*)-3-己醇]

(2*S*,3*S*)-缬氨酸-γ-^{13}C　　(*S*)-(−)

图5.11　手性标记化合物的构型

现在我们考虑手性化合物,其中取代基之间的差别不是物质或构造的,而是构型的差异。绝大部分这样的化合物含有多于一个的手性中心,这将在5.4节中讨论。我们现在讨论具有(烯烃的)顺-反异构现象差别的取代基。根据Prelog和Helmchen[7]的提议,具有较高次序的取代基与手性中心在烯烃双键同一侧的烯烃取代基比具有较高次序的取代基与手性中心在烯烃双键异侧的烯烃取代基具有优先权。这种优先与双键构型的经典顺-反命名无关,与Z-E命名也无关。例子示于图5.12。

图5.12 具有顺-反异构取代基手性中心的构型

人们最常碰到的情形是,分子式中的最低次序基团被画在前面而不是后面,或者是其他一些基团,而不是最低次序基团在后。如图5.13中展示的甾体分子(甲基在纸平面的上方)说明的就是前一种情况;让我们分析一下C(10)的构型:与其相连的原子顺序是C(9)>C(5)>C(1)>CH_3,明显地表明$CH>CH_2>CH_3$;至于C(9)>C(5),是源于与其相连的C(8)优于C(4)或C(6)。由于最低优先基团CH_3在前面,那么所展示的图形与图5.2中要求的相反,因此根据其余三个基团C(9)、C(5)、C(1)的顺时针排列得到的描述符号R必须反过来,正确的标记符号应该是S。当然,当我们把自己放在纸平面的后面时,也能得出相同的结论。

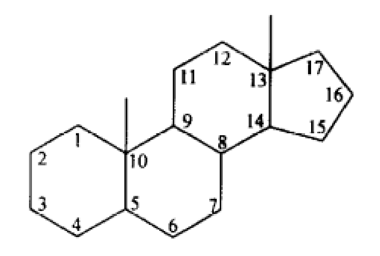


图5.13 甾体的骨架

一般来说,有8种可能性概要地总结于图5.14中[9]。中间一行表示的是在3D式中在前(上边一行)或在后(下边一行)取代基的CIP优先权。上下两行的符号表明,其余三个基团的表面排列(顺时针为R,逆时针为S)给出的是正确的(用"+"表示)或相反的(用"-"表示)描述符号。很显然,当第4号取代基在背面时(图5.2),通过观察其余的三个基团的排列顺序而得到的描述符号是正确的,这样在示意图中相应的符号应为"+";相反,在图5.13中绘制的甾体分子中,最低优先基团(甲基)在前;在图5.14中,排序为第4的基团在分子前面的符号是"-",它意味着C(9)、C(5)、C(4)的顺时针排列必须翻转,如在前面已提到的,它将产生描述

符号 S。对于其他在前或在后的基团,图 5.14 展示了其符号的交替。这样,在我们需要时,只要稍加注意,便可快速推测。

在前:	+	−	+	−
取代基编号:	1	2	3	4
在后:	−	+	−	+

图 5.14 取代基变换示意图

图 5.15 展示了以上规则的另一个应用实例。在萘烷酮衍生物中手性中心 C(4a)上的取代基的优先顺序是 OH > C(8a) > C(4) > C(5)。由于最优基团—OH 在后面,这样其余三个基团 C(8a)→C(4)→C(5)依顺时针排列,给出了并非正确的构型表示符号(图 5.14,在下边一行中,1 号取代基对应的符号是"−")。因此正确的构型描述符号应该是 S。然而在 C(8a) 上,次序是 C(1) > CHO > C(4a) > C(8),第二优先权基团(CHO)处于背面,这种情形相应于图 5.14 中(下边一行)的正号,这样顺时针排列的 C(1)→C(4a)→C(8)可给出正确的构型表示符号 R,因此这个化合物的构型是 4aS,8aR。

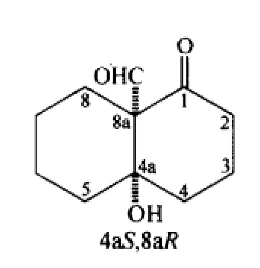


图 5.15 构型符号的归属

作为总结,在 CIP 体系里按照优先顺序排列的普通取代基排列于下(对于更详细的排列参阅文献[10]和[11]):—I、—Br、—Cl、—PR_2、—SO_3H、—SO_2R、—SOR、—SR、—SH、—F、—OTs、—$OCOCH_3$、—OC_6H_5、—OCH_3、—OH、—NO_2、—$N^+(CH_3)_3$、—$N(C_2H_5)_2$、—$N(CH_3)_2$、—$NHCOC_6H_5$、—NHR、—NH_2、—CO_2R、—CO_2H、—COC_6H_5、—$COCH_3$、—CHO、—CH_2OR、—CH_2OH、—CN、—CH_2NH_2、—C_6H_5、—C≡CH、$(CH_3)_3C$—、环己基、仲-丁基、—CH=CH_2、异丙基、—$CH_2C_6H_5$、—CH_2CH=CH_2、异丁基、—C_2H_5、—CH_3、—D、—H。

尽管 CIP 体系适用于绝大多数的手性化合物,但并不完美。这个体系有些矛盾的地方,尤其是当手性元素是手性轴或手性面(参阅第 13 章)时,或者是由于整个分子骨架产生手性时,它变得不易分级(如扭烷 twistane,图 4.10)。对这个体系的评论可以参考文献[12]和其中引用的文献。

在 20 世纪 60 年代以前,说明手性中心的构型往往是参照平面投影(Fischer)式,而不是三维(3D)分子式,对构型的描述符号是 D 和 L[13]。现在,正如图 5.16(也可参见图 3.17 和图 3.18)所展示的,DL 体系仅用在氨基酸和糖类化合物中。在 α-氨基酸中,如果氨基是在 Fischer 投影式的左侧,且羧基在顶部,则其构型是 L;D 构型是其对映体。对于糖来说,构型的标注建立在最高碳数(离羰基一端最远)的手性基团 CHOH(参阅第 13 章)上。如在这个基团里(在 Fischer 投影式中 C=O 在顶部,

CH_2OH 在底部)OH 是在右边,构型就是 D;如果 OH 在左边,构型是 L。

CO_2^- / $H_3\overset{+}{N}$—C—H / R (L)　　CO_2^- / H—C—$\overset{+}{N}H_3$ / R (D)

α-氨基酸

CHO / $(CHOH)_n$ / H—C—OH / CH_2OH

D-醛糖

CHO / $(CHOH)_n$ / HO—C—H / CH_2OH

L-醛糖

图 5.16　α-氨基酸和单糖的构型

许多其他的构型名称与符号用在多于一个手性中心的化合物中,如在环化合物和烯烃中。在后面的章节里,在讨论相应的化合物的地方,将会详尽介绍这些命名和符号。

5.3　绝对构型的测定

5.3.1　Bijvoet 方法

正是在 1951 年,首次实现了任一手性分子绝对构型的实验测定[4]。在普通的 X 射线晶体学中,衍射束的强度取决于原子间的距离,但与结构的绝对空间取向无关。这是因为对于所有的原子来说,入射辐射的散射造成的相位变化(几乎)是一样的。因此,手性晶体和它的对映体产生同样的 X 衍射图形,彼此不可区分。举一个简单的例子,如一维(1D)的手性排列 A－B 无法与 B－A 区分,因为在空间中任意一点 I 上的干涉图对两个 1D 对映体来说都是一样的,因为它仅取决于路径差 |AI－BI| = | BI － AI | 的绝对值(图 5.17),因此当原子 A 和 B 相互交换时,干涉图将没有变化。在一个更为复杂的 3D 手性晶体中的情况是一样的:由于在方向 A－B或与其相反的方向 B－A 上的 X 射线的传播没有任何差别(Friedel 规则),所以不论研究中的晶体是否有对称性中心[14],X 射线衍射图总是中心对称的。

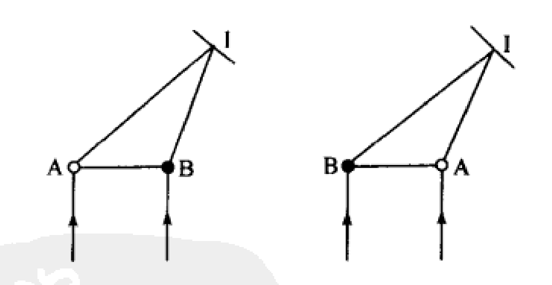


图 5.17　绝对构型的测定

此困境的解决,原则上讲是当 Coster 等[15]用所谓的反常 X 射线散射测定闪锌矿(ZnS)晶体中的 Zn 和 S 原子的平面排布顺序时于 1930 年发现的。此方法涉及使用的 X 射线的波长在其中一个原子吸收限的附近,这里是锌原子。这导致了相对于硫原子的锌原子对 X 射线散射一个小的相位变化,而这个变化与它们的相对位置没有关系。如果在图 5.17 中的 B 代表锌原子,那么阻滞 X 射线位相的效

应就好像是路径 B－I 比 A－I 长出一个假想的额外路径长度 p(p 与位相变化相一致),也就是说,p 被位相变化摸拟了。由于位相变化在两种情形中方向相反,因此 A－B 和 B－A 的散射强度不再相同(就假设的数值 p 来说,路径长 A－B 似乎应是 $|AI-BI|-p$,而 B－A 是 $|AI-BI|+p$)。结果衍射图不再是真正的中心对称;通过与对称中心(参阅第 4 章)关联的图中的一对位点,现在我们称它为 Bijvoet 对(参阅下文),在衍射强度上变得不再相等。只要除绝对构型以外的结构是已知的,那么人们就能计算 R 和 S 异构体的 Bijvoet 对的相对强度,并通过与实验比较,便可以确定哪个是 R、哪个是 S。这样就可以通过使用结构中一个原子吸收限上的 X 射线确定手性取向。通常这是一个相对重的原子(S 或更重的),因为相位变化通常随原子质量的增加而增加。

1951 年,Bijvoet 等[4]在酒石酸铷钠(图 5.18)X 射线的结晶学研究中,通过使用锆的 K_α X 射线应用了这一原理。发现(＋)-酒石酸阴离子具有 R,R 构型。由于(＋)-酒石酸已经与许多其他手性化合物建立了相关关系,尤其是糖类(5.5 节),所以它的构型的确定无疑为立体化学树立了一座重要的里程碑。之后不久,利用通过运用铀 L_α 辐射引入的溴的位相滞后,测定了 D-(－)-异亮氨酸的氢溴酸盐(图 5.18)的绝对构型[16]。

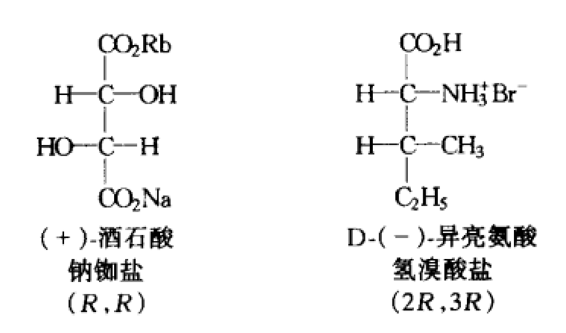


图 5.18 通过反常 X 射线散射法测定的绝对构型

5.3.2 理论方法

测定绝对构型的第二种(理论)途径实际上早于实验方法,它是由 Kuhn[17]和 Kirkwood[18](也可参阅文献[19])最初开创的一种方法,它依赖于测出的旋光度值与理论计算值的比较。近来还有其他的引伸方法,如比较实验和理论计算的 ORD 和 CD 曲线以及激子手性方法等(参阅 12.4.4 节)[20]。

5.3.3 在添加剂存在下晶体形态学的改良

在晶体中极性这个概念,不仅对确认 Bijvoet 方法的正确性做出了贡献,而且还产生了另外一种独立的通过实验手段确定绝对构型的方法[21]。这里我们假设人们要仔细观察一个已知对映体的晶体。为了简化起见,我们再次假设存在于

W－Y(对映体:Y－W)分子中的 1D 手性。让我们进一步假设,晶体中分子的排列已通过普通的 X 射线衍射测出,而且它们沿着如图 5.19 所示的晶轴定向排列。正如我们已经所指出的(图 5.17),普通的 X 射线衍射不能区分 W－Y 和 Y－W 的排列。这样,即使能看出极性晶体的两端(沿着 W－Y 或 Y－W 轴)的差别(参阅上文中的 ZnS 例子),仍然不知道在晶体中哪一个方向对应于哪一种组成的分子(W－Y 或 Y－W);因此,后者的构型仍是未知的。这个僵局的打破依赖于吸附在生长晶体面上的杂质或添加剂倾向于有选择性地阻碍沿与所研究面成直角的方向上晶体的生长。因此,在图 5.19 中吸附在暴露的 Y 表面上的杂质 W－A,将会阻止晶体在＋b(如沿表面 f_1 和 f_2)方向上的生长,而吸附在表面 f_3、f_4、f_5 上暴露的 W 上的添加剂 Z－Y,将阻止晶体沿－b 方向的生长。现在就剩下寻找一种以固定的方式将它们自己附着在分子的 W 或 Y 端的添加剂了(或在一定程度上将它们自己分别附着在 W 或 Y 基团暴露着的面上,参见图 5.19)。假如找到一组符合要求的添加剂,而且如果可以观察到沿着晶轴在一个方向或其他方向上对晶体生长的阻碍(这要相对容易,因为常常可以观察到晶癖上发生的巨大变化),那么 W－Y 相对于宏观晶轴的定向便可被明确表示,W－Y 的构型也就被确定了。

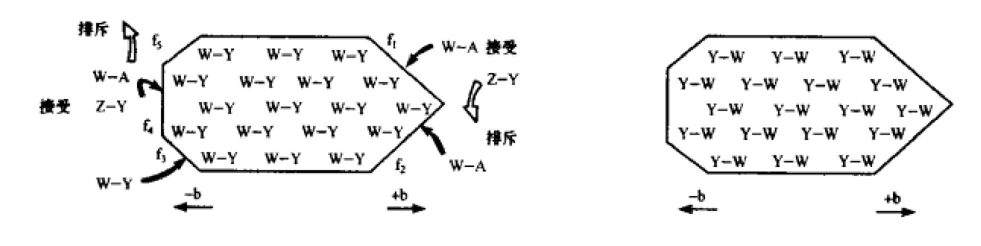


图 5.19　在杂质 W－A 或 Z－Y 存在下的极性晶体 W－Y

[经 Berkovitch-Yellin 等允许重新印刷,*Nature*(自然)(伦敦)**1982**, *296*, 27]

L-赖氨酸盐酸盐的二水合物(图 5.20,**A**)提供的是一个 3D 的实例。在这个晶体中,图示的碳链或多或少使其自身沿着一个晶轴定向。杂质倾向于沿着底物和杂质之间有构造或构型上差异的方向上干扰晶体的生长。这样,示于图 5.20 的前两个外来物质(**B** 和 **C**)在 NH_3^+ 链端处与 L-赖氨酸盐酸盐是相同的,但是在氨基酸羧基端却不一样。实际上,这两种化合物将沿着同一个方向阻碍 L-赖氨酸晶体的生长;这个方向被假设是沿着链的 CO_2^- 一端;相反,后面三种杂质(**D**～**F**)都是 α-氨基酸两性离子,但在链的另一端,或链长、或端基的基团有所不同。这些添加剂将会沿着与 **B**、**C** 相反的方向阻碍晶体的生长,即它取沿着—CH_2—NH_3^+ 一端的方向阻碍晶体的生长。这样,赖氨酸分子沿着晶轴的方向及它的 L 绝对构型也就确定了。应当引起注意的是,其中一个添加物(ε-氨基己酸,**C**)是非手性的;在这个方法中,添加物没有必要是手性的,或即使它们是手性的,也没有必要知道它们的绝对构型。

A	B	C	D	E	F
CO_2^-	CO_2CH_3	CO_2^-	CO_2^-	CO_2^-	CO_2^-
$H_3\overset{+}{N}-C-H$	H_2N-C-H	CH_2	$H_3\overset{+}{N}-C-H$	$H_3\overset{+}{N}-C-H$	$H_3\overset{+}{N}-C-H$
CH_2	CH_2	CH_2	CH_2	CH_2	CH_2
CH_2	CH_2	CH_2	CH_2	CH_2	CH_2
CH_2	CH_2	CH_2	CH_2	CH_2	CH_3
CH_2	CH_2	CH_2	$Cl^-\ \overset{+}{N}H_3$	CH_3	
$Cl^-\ \overset{+}{N}H_3$	$Cl^-\ \overset{+}{N}H_3$	$\overset{+}{N}H_3$			
L-赖氨酸盐酸盐	L-赖氨酸甲酯盐酸盐	ε-氨基己酸	L-鸟氨酸盐酸盐	α-氨基己酸	α-氨基戊酸

图 5.20　L-赖氨酸盐酸盐和用于其构型测定的添加物

5.4　相对构型及其标记

正如前面所提到的,“相对构型”的术语也许可以用在两种联系之中:一个化合物的手性中心对于另一个化合物手性中心的相对构型;或在同一个化合物中几个手性中心对于彼此的相对构型。我们将把对不同化合物的相对构型的比较推迟到 5.5 节讨论。在本节中,我们将讨论含有两个或更多手性中心的单一化合物。

对于含有一个以上手性中心的化合物的 Fischer 投影式的表示方法,已在第 3 章中讨论过(图 3.18 和图 3.20)。然而,这些投影式的缺点是,它们用不现实的重叠构象描绘分子(参阅第 10 章)。另外两种体系,即所谓的 Newman 投影式(图 5.21)[22]和锯架式(图 5.22)以交叉构象显示分子。与 Newman 投影式非常相似的“前方观察”式曾在非常早的时期使用过[23,24],也示于图 5.21。图 5.22 还表示了几种透视图的相互转换。图 5.23 展示了“飞楔”和“锯齿”式,它们在表示有两个或更多手性中心的准确构象(以及构型)方面是很有实际用途的(Newman 式和锯齿式对于含有两个以上手性中心的化合物最为有用)。飞楔式和锯齿式在(真实的)交叉构象中具有显示分子骨架的优点,它们可以将整个分子骨架示于纸平面上。尽管锯齿式更简单,但它仅能用于含有一个氢原子的手性中心,因为这个原子是假定的,且并不画出。飞楔式却不受此限制,它在表示一条直链上的许多手性中

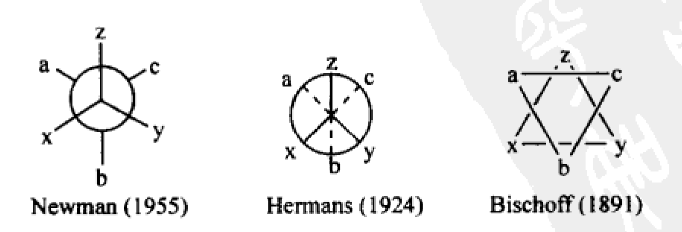


图 5.21　从前方观察的投影式

心时非常方便。在有两个或两个以上相同手性中心的分子，如在图5.23中的酒石酸中，两个相对应的基团（这里是—OH）位于分子骨架同一侧的事实，并不意味着存在一个对称平面，但在Fischer式中的情形却与之相反（图3.20）。

图5.22 L-苏糖的Fischer、锯架和Newman投影式

图5.23 飞楔和锯齿式

原则上讲，含有两个或更多手性中心化合物的标注是简单的：对于每一个中心都给出它相应的CIP的描述符号，并和通常的位置序数(locant)结合在一起。这样，如L-苏糖（图5.22）就是(2*R*,3*S*)-2,3,4-三羟基丁醛，D-葡萄糖（图5.23）将是(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-2, 3,4,5,6-五羟基己醛。当化合物已被拆分（非外消旋的），且每一个手性中心上的绝对构型（即它们的绝对构型和相对构型）是已知时，这个体系很有效。但是经常发生的情况是，人们常常面对的是外消旋体，或仅仅知道相对而不是绝对构型，此时这个体系便需要修正了。

对于外消旋体，手性中心用符号*RS*或*SR*来表示。最低位序（或唯一）的手性中心自动被定为*RS*，并将此作为参考标准；我们称这个手性中心为1号，如果在对映异构体中，1号的手性中心是*R*，2号也是*R*（或相反，1号是*S*，2号也是*S*），那么紧接着的2号手性中心就被表示为*RS*。相反地，如果相对构型是这样的：1号是*R*，2号是*S*（如果1号是*S*，则2号是*R*），第二个手性中心的构型就用*SR*来表示。因此，这两类外消旋非对映体就是1*RS*,2*RS*和1*RS*,2*SR*，前者表示了1*R*,2*R*和1*S*,2*S*的外消旋混合物，而后者则表示1*R*,2*S*和1*S*,2*R*的外消旋混合物。顺便举个例子，让我们来考查一下示于图5.22中的苏糖和图5.23中

的葡萄糖的开链式外消旋体。前者是 (2*RS*,3*SR*)-2,3,4-三羟基丁醛;后者是 (2*RS*,3*SR*,4*RS*,5*RS*)-2,3,4,5,6-五羟基己醛。如果我们是从对映的 D-苏糖 2*S*,3*R* 的描述符号开始的话,对于外消旋体,我们依然应该用符号 2*RS*,3*SR*(而不是 2*SR*,3*RS*),因为根据惯例,最低位序的手性中心总是 *RS*。

有时,人们仅仅知道几个手性中心的相对构型,却不知道它们其中任意一个的绝对构型。由于 *RS*/*SR* 体系只含有相对构型的意思,它也可用于这种情况。化学文摘(CA)使用的体系也许可作为一种替代方式被采用:最低位序的手性中心被任意地假定为 *R*,相对于它的其他手性中心的构型则被表示为 R^* 或 S^*。为了使符号表示的构型是相对的,而非绝对的(即,任意假定第一个手性中心的构型),所有表示符号都加一个星号。这样,在 1951 年前,当葡萄糖的绝对构型尚不清楚时(尽管它的相对构型已由 Fischer 确定,参阅 5.6 节),它的构型符号为 $2R^*,3S^*,4R^*,5R^*$。Beilstein 使用 *rel*-(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*) 来表示同样的未知绝对构型的情形。应当引起注意的是,CA 使用不同的符号描述相对和绝对构型;对图 3.20 中的酒石酸,CA 的构型标注是[*S*-(R^*,R^*)]-(−)、[*R*-(R^*,R^*)]-(+)及(R^*,S^*)(内消旋)。对于外消旋酒石酸的描述符号是(R^*,R^*)-(±)。

由于具有两个手性中心化合物的频繁出现,化学家们试图使用文字及符号来描述两个中心的相对手性,而不必单独地特别说明任一手性中心的构型。当然,基于 CIP 体系这样做是可能的;因此对于两个手性中心,Seebach 和 Prelog[25]建议使用符号 *l*(like)和 *u*(unlike),当 CIP 描述符号分别为(*R*,*R* 或 *S*,*S* 或 *RS*,*RS*)使用 *l*,而当(*R*,*S* 或 *S*,*R* 或 *RS*,*SR*)时使用 *u*。虽然这种标记方法像 CIP 体系本身一样明确,但它也并不特别方便好用,因为在 *l* 或 *u* 标记符号被确定之前,这种体系要求先弄清两个手性中心的 CIP 描述符号。对于有两个手性中心的体系,化学家想要的是"一瞥"就知的命名方法。

这样的"一瞥"命名法多年以前就已创立;它以四碳糖赤藓糖和苏糖的名字为基础(图 13.8)。如图 5.24 中的 **A** 和 **B**(R≠R′),与碳链相连的两个相同的取代基在 Fischer 投影式的同一侧的异构体被叫做赤式,而在异侧的叫苏式(虽然图 5.24 展示的是独立的对映体,同样的命名也适用于非对映外消旋体)。

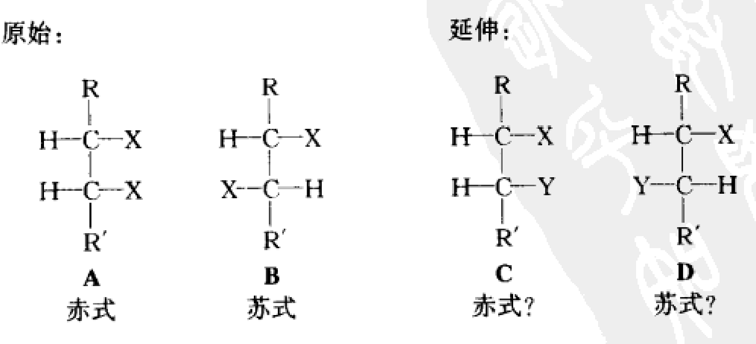


图 5.24 赤式-苏式命名法

定义苏式和赤式的另外一种方法是根据片断R—CHX—Cβ和R′—CHY—Cβ的构型：如果这两个片段孤立时的构型一致(用R′代替R)，这个化合物是苏式；如果它们是相反的，则其构型是赤式[26]。这个命名显得非常简单，而且相当明确。然而当我们尝试把这种方法扩展到更复杂的情形(图5.24中的**C**和**D**)时，复杂因素便出现了。这里，R—CHX—Cβ和R′—CHY—Cβ构型的一致(或相反)不再能够被明确定义，因为现在必须做出R/R′和X/Y的两个取代或比较，我们并不总清楚哪一个基团将要取代哪一个。当X和Y是杂原子，如OR、NRR′或卤素时，且R和R′是烷基或芳基时，这种命名方法仍然可以使用。然而当X或Y也是烷基或芳基时，情形就有点模棱两可了，R和R′基团被定义为主链的一部分[13]。遗憾的是，这将导致与以前定义的冲突，如图5.25所示的**A**。例如，图5.25[27]中**B**的情形，在主链的确定上也有些问题。问题的原因是，赤式/苏式像D/L一样是以Fischer投影式为基础的，而且在取代基优先顺序上没有明确的定义。

CH_3
H—C—OH
H—C—CH_3
C_2H_5
=
OH
H_3C—C—H
H—C—CH_3
C_2H_5

CH_3
H—C—C_6H_5
HO—C—H
C_2H_5
=
C_6H_5
H_3C—C—H
HO—C—H
C_2H_5

赤式或苏式？　　苏式或赤式？

A　**A′**　**B**

图5.25　赤式-苏式命名中的冲突

这里有一个更好的建立在锯齿式基础上的体系。如果人们能够确定一个分子的主链(有时这会有些困难)，然后只需要对每个手性中心上的两个取代基排出优先顺序，就可以确定相对构型；通常排出这种优先顺序的操作可一瞥就能完成。图5.26所示的是一个有三个手性中心的化合物的例子；对于这类化合物，由Masamune等[28]建议的顺-反(syn-anti)命名现在颇受欢迎。主链上每个手性中心上两个取代基的排序尽管有其他的建议[29]，但依照CIP体系(在图5.26中则有，OH > H和OH > CH_3)是最好的操作。

H_3C　OH
2　4　5
H　OH H　OH
2,4-顺，2,5-反

图5.26　非对映异构体的顺-反(syn-anti)命名法

假不对称中心的命名。图5.27表示的是2,3,4-三羟基戊二酸的四个立体异构体，这早在3.3.2节(图3.21)中讨论过。结构**A**、**B**互为镜像，因此它们代表了

2*R*,4*R* 和 2*S*,4*S* 这样一对对映异构体。在 **A** 和 **B** 中的 C(3) 不是立体源中心，因为它带有两个相同的取代基；在 C(3)上 H 和 OH 的相互交换产生的结构通过 180°的旋转便可变成原来的结构。与之相反，在内消旋体 **C** 和 **D** 上的 C(3)是一个立体源中心[30]，事实上 **C** 和 **D** 的不同之处仅在于这一中心的构型上，因为 **C** 或 **D** 的反映便可使它转变成可重叠的结构，无论 **C** 还是 **D** 都不是手性的，因此把立体源中心 C(3)叫做手性中心是不妥当的，所以 C(3)也不能用 *R* 或 *S* 来描述[手性中心在整个分子的反映中改变构型和构型描述符号。在 **C** 和 **D** 中的 C(3)原子的反映是无变化的]。在历史上，对这样一个非手性立体源中心，用"假不对称中心"来描述(参阅第 3 章)；为了与手性中心区分，对这样的中心的标注采用小写的 *r* 或 *s*[6b]。图 5.27(异构体 **C** 和 **D**)也包含了对映异构的 $CHOHCO_2H$ 取代基的顺序定位，它遵守 *R*＞*S* 的顺序。

A：CO_2H；*R* H—C²—OH；H—C³—OH；*R* HO—C⁴—H；CO_2H

B：CO_2H；*S* HO—C²—H；HO—C³—H；*S* H—C⁴—OH；CO_2H

C：CO_2H；*R* H—C²—OH；*r* H—C³—OH；*S* H—C⁴—OH；CO_2H

D：CO_2H；*R* H—C²—OH；*s* HO—C³—H；*S* H—C⁴—OH；CO_2H

手性（**A**，**B**）　　内消旋（**C**）　　内消旋（**D**）

图 5.27　2,3,4-三羟基戊二酸

对于含有 4 个成对手性中心的化合物没有特殊的命名问题出现，如图 3.22 中的四羟基己二酸。然而，对于更高一级的同系物，如图 5.28 中所示的三个非对映异构体，具有 6 个外消旋体对和 4 个内消旋体。在外消旋对的两对中，C(4)是

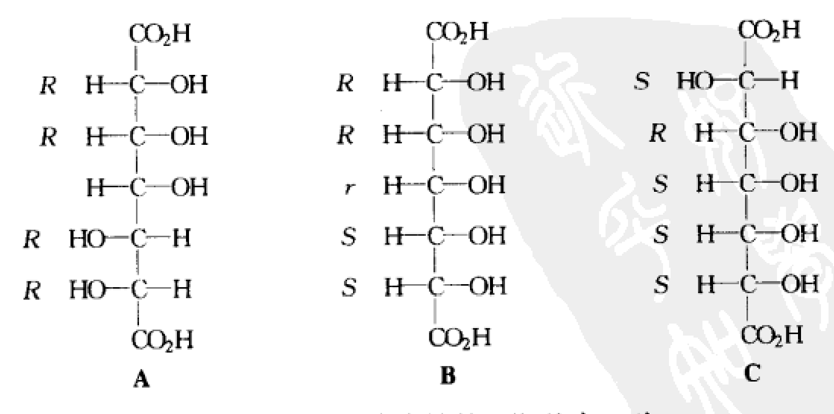


图 5.28　具有代表性的五羟基庚二酸

非手性的(**A**类型);在所有内消旋体中C(4)是准不对称的(**B**类型);结构**C**代表了其余4对在C(4)上是手性结构的对映体。为了给它一个描述符号(这里是*S*),在此使用了like优先于unlike的规则[7];在**C**的情形中,*S*,*S*>*S*,*R*(此时,该规则优先于*R*>*S*)。

5.5 饱和脂肪族化合物相对构型的测定

有许多建立构型相关的方法,也就是说,有许多确定在同一分子或不同分子中一个手性中心相对于另一个手性中心构型的方法[31,32]。这是幸运的,因为用Bijvoet方法进行绝对构型的测定被限制在那些能够成为晶体,并且拥有一个合适的"重"原子的物质;所有手性有机化合物中仅仅一小部分或以这种方式,或是在特制添加剂(5.3节)存在下通过晶体形态学的检查来确定其构型。另外,已经建立了大量的构型间的相互关联,且已被分类[33],在碳上具有一个手性中心的化合物的构型已被列表汇总[34]。

确定相对构型的方法有:①X射线结构分析;②不影响连接手性原子键的化学互变;③基于对称性性质的方法;④经由非对映异构体("面对面")的相关;⑤经由准-外消旋体的相关;⑥以"已知"方法作用于连接手性原子键的化学相关;⑦经由通过"已知"途径的不对称合成的相关;⑧各种光谱和其他物理方法,其中ORD-CD和NMR技术尤为重要。在本章中,我们将主要介绍前七种方法,尽管方法②、⑤、⑥更多的是在历史上的兴趣。⑦不对称合成,一种在构型归属中应用最多,但稍有不确定性的方法,对此将做简短介绍;光谱方法⑧将在本书的其他章节,主要是在第10章、第11章(NMR)和第12章(ORD-CD)中介绍,烯烃的构型将在第9章中介绍,具有轴手性、面手性或螺旋性的化合物将在第13章介绍。

5.5.1 X射线结构分析

虽然在没有Bijvoet反常散射时,X射线测定不能获得整个分子的绝对构型,但却可以获得分子中所有手性中心的相对构型。尽管如此,如果已知分子中一个手性中心的绝对构型,那么其他的也就可以确定了。由此,天然产物(+)-(*S*)-甲基半胱氨酸亚砜(图5.29,**A**)的结构测定显示[35],硫的构型是*S*,这样使得这个产物和经过甲基化和氧化后与天然的L-或(*R*)-半胱氨酸(因此在碳上的构型一定是*R*)建立相关,两个手性中心的相对构型就可以从X射线分析中得到证实。

随后,Mathieson[36]指出,X射线相关法通过化学方式(共价或其他方式)与另一个已知构型的化合物键合,然后进行这一产物的X射线分析,可被用来测定一

个未知构型手性化合物的绝对构型。如图 5.29 中的 **B**,是通过对(*R*)-(－)-1,1′-二甲基二茂铁-3-羧酸的奎尼定盐[37]的 X 射线结构分析来测定其绝对构型的一个例子。奎尼定的绝对结构型是已知的,因此可推断二茂铁的构型为 *R*(图 5.29)。在这个例子中,用 Bijvoet 的盐类分析方法独立地证实了这一结果,它直接得出绝对构型。另一个例子是 Tröger 碱(图 7.27),通过它的(－)-1,1′-联二萘-2,2′-二酚的磷酸盐进行了绝对构型的测定[38]。右旋碱具有 *S*,*S* 构型,与从激子手性计算所推断的构型相反。

图 5.29　利用 X 射线相关法研究的化合物

5.5.2　不影响与立体源原子相连键的化学互变

如果化合物 Cabde 能被转化成另外的化合物 Cabdf,而没有断裂 C—e 键(或 C—f 键),那么这两个化合物的构型便可以明确关联:如图 5.30 中的 **A** 化合物。如果我们把三个普通的取代基 a、b、d 连在一个三角形的三个顶点上(图 5.30,**B**),我们会注意到新的取代基 f 将位于原来的取代基 e 所处三角形的同一面(背面):此时我们说,Cabde 和 Cabdf 是“同面”分子(也可参阅第 83 页)。在图 5.31 中举例说明了这种类型分子的分步相关[33a],用化学的方法使(*R*,*R*)-(＋)-酒石酸[它的绝对构型已通过 Bijvoet 最初的实验获知(参阅上文)]和(＋)-甘油醛和(－)-乳酸建立了相关关系,后两种化合物的构型被确定为 *R*。

图 5.30　不影响与手性原子相连化学键的化学转化原理

CO_2H
H—C—OH
HO—C—H
CO_2H
(R,R)-(+)-
酒石酸

(1) $SOCl_2$ 作用于单乙酰二甲酯上
(2) Zn, HCl
→

CO_2H
H—C—OH
CH_2
CO_2H
(R)-(+)-
苹果酸

NaOBr 作用于
半-酰胺
→

CO_2H
H—C—OH
CH_2NH_2
(R)-(+)-
异丝氨酸

HNO_2 →

CO_2H
H—C—OH
CH_2OH
(R)-(−)-
甘油酸

HgO ←

CHO
H—C—OH
CH_2OH
(R)-(+)-
甘油醛

NOBr ↓

CO_2H
H—C—OH
CH_2Br
(S)-(−)-
溴代乳酸

Na·Hg →

CO_2H
H—C—OH
CH_3
(R)-(−)-
乳酸

图 5.31 不影响与手性原子相连化学键的化学转化的应用

一个涉及手性氘代化合物的相关示于图 5.32:化合物(−)-乙醇-1-*d* 的构型通过与(*S*)-(−)-乙醇-*d*-酸[39](也可参阅文献[40])的化学相关(没有影响手性中心),证明其构型为 *S*。

OH
D—C—H
COOH
(S)-(−)-
乙醇-*d*-酸

(1) $(CH_3)_2C(OCH_3)_2, H^+$
(2) $C_6H_5CH_2Br, Ag_2O$
→

$OCH_2C_6H_5$
D—C—H
$COOCH_3$

$LiAlH_4$ →

$OCH_2C_6H_5$
D—C—H
CH_2OH

(1) BsCl, C_5H_5N
(2) $LiAlH_4$
(3) H_2, Pd/C
→

OH
D—C—H
CH_3
(S)-乙醇-1-*d*

图 5.32 氘代分子的构型相关
BsCl 代表 *p*-溴苯磺酰氯

5.5.3 基于对称性思考的方法

Emil Fischer 著名的葡萄糖构型的证明,主要依靠的是对称性性质,这在许多本科生的有机化学课本中都有概述。

例如,图 3.20 所示的非对映异构的酒石酸[(+)、(−)和内消旋体],可以依据(+)或(−)的化合物这一点来区分是光学活性的(如果遇到的是外消旋体,它们能够被拆分),而内消旋体是非光学活性的。这样便可以立刻得出:在活性和可拆分的物种中 CHOH 基团的相对构型是 R^*,R^*,在内消旋体或不可拆分的物种中是 R^*,S^*。于是图 3.18 所示的四碳糖的相对构型就能够通过氧化(HNO_3)生成相应的酒石酸而得到证实:内消旋体来源于赤藓糖,而(+)或(−)来源于苏糖。

这样,(−)-苏糖(2*S*, 3*R* 或者 D)的绝对构型也可以被推断出来,因为它氧化生成(−)-酒石酸,此酸的对映体通过 Bijvoet 方法已知是 *R*,*R* 构型(图 5.18 和图 3.20)。显而易见,(−)-赤藓糖的绝对构型不能用相似的方法确定,因为它氧化生成了非手性的内消旋酸,但它能够通过它们的共同本源(*R*)-(+)-甘油醛(图 3.17)的同系增长(通过成熟的合成方法将一个碳加成到碳链上)而与(−)-苏糖相关联。

相似的原理可应用于三羟基戊二酸(图 3.21)中:此手性酸必定是 $2R^*$,$4R^*$。参考图 3.17,人们应注意到阿拉伯糖和来苏糖可被氧化成手性酸,而核糖和木糖的氧化则总是产生一种内消旋酸,仅靠对称性的论点不能将它们区分。

阿拉伯糖和来苏糖,可以通过阿拉伯糖的降解(例如,移去醛基碳,再将相邻的碳转化为醛基)产生赤藓糖,而来苏糖相似地生成苏糖来区分(图 3.17);这些二碳糖可以依据上面的解释加以区分。为了完成葡萄糖相对构型的归属[当然,在 Fischer 时代并不知道(+)-葡萄糖的绝对构型,它只是被随意地定为 D],可以通过阿拉伯糖的同系增长合成得到;由此生成葡萄糖和甘露糖的混合物(图 3.17)。这两个六碳糖依次通过将对称性论点应用到相应的二羧酸上(图 5.33)来加以区分:来源于甘露糖的二酸 **A** 有 $\mathbf{C_2}$ 对称性,而由葡萄糖衍生的 **B** 却属于 $\mathbf{C_1}$ 点群。这两种酸都是手性的,但可被区分,因为 **A** 只能从 D-甘露糖的氧化获得,而 **B** 不仅可以从 D-葡萄糖的氧化得到,而且还可以从 L-古洛糖的氧化得到(图 5.33)。今天 **A** 和 **B** 可用更简单的 ^{13}C NMR 加以区分:**A**,具有一个 C_2 轴,仅显示 3 种信号,而 **B** 则期望显示 6 种信号(也可参阅第 8 章)。

总而言之,利用对称性性质可以把含 $\mathbf{C_2}$,$\mathbf{C_s}$ 或更高对称的非对映异构体从缺乏对称轴或面的异构体中区分开来(更详尽的讨论见第 8 章)。对称平面的存在导致手性和可拆分性的缺乏;对称轴的存在导致可能衍生物数目的减少(诸如酯,参阅上文);对称轴和面导致在 ^1H 和 ^{13}C NMR 光谱中的简并。拥有 C_2 对称轴的化合物通常不能通过 NMR 谱与那些拥有对称面的化合物区分(也见第 8 章),但有时可使用其他的区分方法。这样(图 5.34),拥有 $\mathbf{C_s}$ 对称性的酮 **A** 通过还原生成两个三醇,而 **B**($\mathbf{C_2}$)仅能还原生成一个产物,因为羰基基团的两个面是等价的(同位的)(第 8 章)。

图 5.33　由甘露糖和葡萄糖衍生的己二酸

图 5.34　C_s和 C_2 对称性异构体间的差异

5.5.4　通过与具有两类手性中心的化合物建立的相关

Brewster[32]为这类分析方法创造了“面对面分析”(confrontation analysis)这一

术语。它涉及一类手性中心(如 RCabR′)与另一类手性中心(如 RCxR′R″,这里 R′代表芳基,a、b、x 代表氢,或其他杂原子,或基团)的比较,在将这两个手性中心合而为一,并放入同一化合物(使它们见面)之后,便可以确定它们的相对构型。如果两个手性中心在不损失手性的情况下成功地生成,并已经知道它们其中之一的构型(如 RCabR′),那么另一个(如 RCxR′R″)就可以被推断出来。我们已经看到,该方法在那些 X 射线结构分析被用来建立两个手性中心相对构型的关联的例子中(图 5.29)也是行之有效的。然而在原则上,也可使用其他的关联方法。人们已经提供了很多这样的例子[31,32]。

至此,所讨论的四种方法是令人信服的:如果它们被恰当地操作,如果得到有意义的结果,则不必怀疑由此得出的结论。与之相反,其余的四种方法没有同样的可信度:因为它们在化学上依赖的原理不够可信,它们给出可能的(有时是非常可能的),但却不够令人信服的答案(如参阅文献[41]中对早期关联的反证)。这里必须指出,既然一个随机的对构型的猜想有 50% 的正确机会,那么即使一个不可靠的方法也能重复地给出正确的结果。

5.5.5 准-外消旋体法

准-外消旋体法由 Timmermans[42]引入,它基于 Centnerszwer[43]更早期的观察,Fredga[44]对此方法进行了最广泛的应用,并做了详尽的综述(也可参阅文献[32]),此方法基于 conglomerate(其定义为:能形成两个对映体低共熔混合物晶体的等摩尔机械混合物。——译者注)和外消旋化合物的相行为(第 6 章和第 7 章)。

当两个化学上非常相似的手性物质,如异面的(参阅上文)(+)-氯代琥珀酸和(-)-溴代琥珀酸相混合,可观察到一种类似于在外消旋化合物中见到的相行为;也就是说,可能形成了固体状态下的分子化合物[43]。这样一种化合物被称之为假-外消旋体,在相图中显示典型的化合物行为。与之相反,同面的(+)-氯代琥珀酸和(+)-溴代琥珀酸将显示与 conglomerate 相似的共熔性质。图 5.35 显示了一对这种类型化合物的熔点相图。

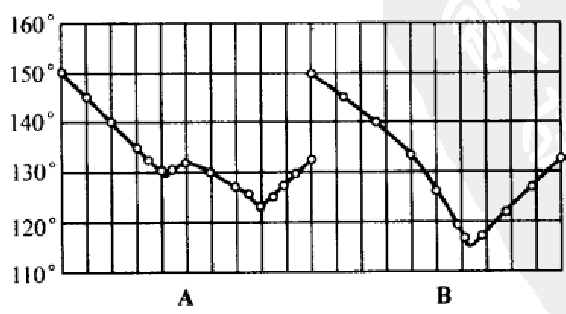


图 5.35 与异面(A)和同面(B)化合物相关的混合物实例相图

混合物 A 显示形成准-外消旋化合物

(摘自"The Svedberg"纪念册,Almquist & Wiksells,Uppsala,瑞典,1944。经出版商许可)

近年来，假-外消旋体法已很少使用(也可参阅文献[45,46])；当然，这是由于它仅局限于晶体固体，而现在已有许多其他可应用于液体和固体的方法。

5.5.6 以"已知"方式作用于连接手性原子的键的化学相关(关于概述，参阅文献[32])

5.5.6.1 亲核取代反应

从原则上讲，Cabde + f ⟶ Cabdf + e 的转化(其中 e 和 f 是直接与手性碳或其他手性中心相连的取代基)，只要由 f 取代 e 的立体化学过程是可靠已知的，那么它就可被用来证实出自 Cabde 的 Cabdf 的绝对构型。因此，如果 f 取代 e 是以同面(即构型保持，也可参阅下文)进行的，Cabde 和 Cabdf 将是同面的(即具有相同的构型)；如果反应在异面发生(即构型翻转)，它们将是异面的(即具有相反的构型)，这些的确可以被认为是"保持"和"翻转"的定义。这个问题，也是本节中将要强调的，就是要知道一个给定的反应是以构型保持还是构型翻转进行的，同时我们还要评估这一知识的可靠性。

术语同面(homofacial)和异面(heterofacial)是由 Ruch[47] 提出来的，这些概念要求，在要比较的分子中，手性中心上的四个取代基中的三个是相同的(图 5.30)。一定不要把这些概念与同手性和异手性(第 61 页)相混淆，它们意味着手性分子具有同样(相同)或相反(相异)的手性取向，而且严格地要求比较的是异构体分子(参阅第 37 页)，尽管 Ruch[2b] 在一个略微更广泛的意义上(如所有的右脚鞋都是同手性的)使用这些概念。通常的说法是，同面分子具有相同的构型，而异面分子具有相反的构型。

所有取代反应都在同面发生的早期观念被 Walden[48] 改变了，他在 19 世纪末进行了如图 5.36 所示的一系列反应。对映的(−)-氯代琥珀酸和(+)-氯代琥珀酸明显地具有相反的构型；因此，如果用 AgOH 反应是以构型保持同面进行的话，那么用 KOH 和 PCl_5 的反应必定是以构型翻转在异面发生；相反，如果 AgOH 反

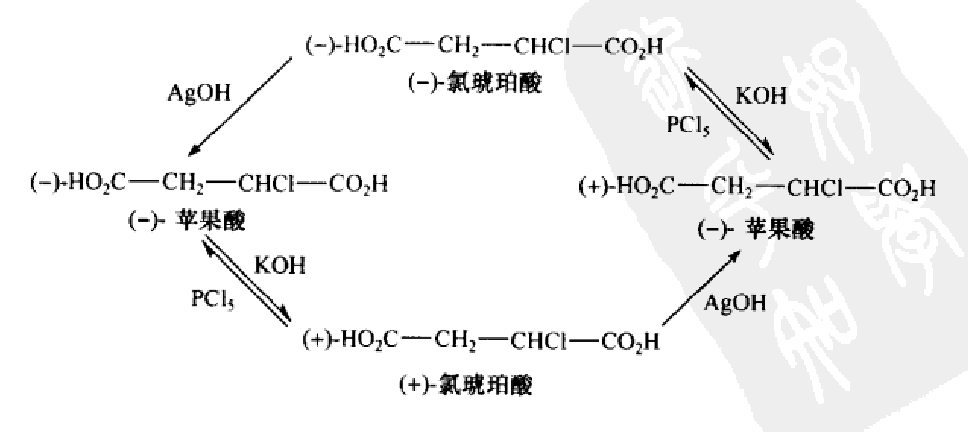


图 5.36 Walden(瓦尔登)翻转

应是构型翻转的，那么 KOH 和 PCl_5 这两个反应必定是以构型保持进行。遗憾的是，在 Walden 时代，人们并不知道这两种可能性到底哪一种是正确的；但仅过了四分之一世纪[49]之后，如图 5.37 所示，任何一个发生在立体源中心的化学反应的立体化学过程都能被阐明。

$AcO-C(CH_3)(C_6H_{13})-H$ $\xleftarrow{Ac_2O}$ $HO-C(CH_3)(C_6H_{13})-H$ $\xrightarrow{ArSOCl}$ $ArSO_2-C(CH_3)(C_6H_{13})-H$

(－)-2-乙酸辛酯　(－)-2-辛醇　(－)-2-*p*-甲苯亚磺酸辛酯

$\xrightarrow{Ox.}$ $ArSO_2O-C(CH_3)(C_6H_{13})-H$ $\xrightarrow{OAc^-}$ $H-C(CH_3)(C_6H_{13})-OAc$

(－)-2-*p*-甲苯磺酸辛酯　(＋)-2-乙酸辛酯

图 5.37　(－)-2-对-甲苯磺酸辛酯与乙酸盐反应中的翻转

在涉及这种相关的四个反应中，有三个(乙酰化、对-甲苯亚硫酰化、从亚磺酸酯到磺酸酯的氧化)没有涉及与手性中心相连的键的断裂，因此它们必定是(以构型保持)同面进行的。由此可知，(－)-2-乙酰辛酯和(－)-2-对-甲苯磺酸辛酯具有相同的构型(即是同面的)，因此后者与乙酸盐反应生成(＋)-2-乙酰辛酯的反应是以构型翻转(异面地；在图 5.37 中以带有圆圈的箭头表示)发生的。后来用类推法将示于图 5.37 中的这类以构型翻转进行的亲核取代反应的结论拓展到 2-对-甲苯磺酸辛酯与卤素离子[50]的反应，由此确定了 2-卤代辛烷的构型。

然而，这一结果显然不是全部故事。在 Walden 的图解(图 5.37)中，某些反应显然是异面的(即它们涉及翻转)，而另一些是同面的(即它们以构型保持进行)。如果亲核取代反应被用来作为确定构型的手段，人们必须知道在特定的情形中所遵循的是哪一类反应过程。Hughes 和 Ingold 小组在他们亲核取代反应机理的深入研究中强调了这个问题。并得出只有发生在双分子亲核取代(S_N2)反应[51]中的构型翻转才是可靠的这一结论；这个假设有时被称为 S_N2 规则。因此，为了确定 $R—X + Y^-$ (或 $R—X^+ + Y^-$，或 $R—X + Y$，或 $R—X^+ + Y$) $\longrightarrow$ $R—Y + X^-$ (或 $R—Y + X$，或 $R—Y^+ + X^-$，或 $R—Y^+ + X$)这类反应是在异面发生的，人们还必须研究它的动力学；只有反应是双分子的(通常对底物和亲核试剂是二级的)，构型的翻转才可以确信。图 5.38 展示了 S_N2 反应的全部进程，在此过程中，新加入的亲核试剂占据正在被翻转的原子的 σ^* 轨道[52,53](对在溶液和气相中发生的 S_N2 反应的详尽过程的深入讨论，参阅文献[54])。

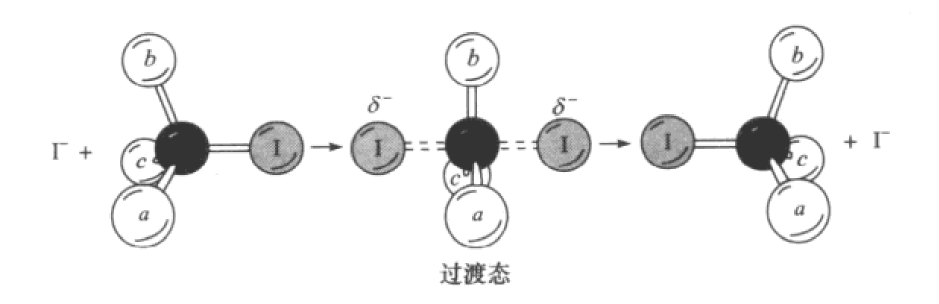


图 5.38　S_N2 反应机理

以上分析似乎表明,S_N2 规则建立在非常有限的实验基础上。然而事实上,与理论支撑[53]根本无关的是,在许多其他的例子中,分别独立测定的原料和产物的构型是相反的,也就是说,原料与产物是异面相关的。在这些例子的某些情形中,构型已通过本章中其他的独立方法测出。在另外一些例子中,底物有两个(或更多的)立体源中心,但只有一个在亲核取代反应中构型翻转。在这些例子中,有关的立体源中心与同一(构型未受到影响)分子中其他立体源中心相对构型的相关将证明翻转的发生。其中一例是反式-4-叔-丁基环己基 *p*-甲苯磺酸酯与硫酚负离子生成以顺式-4-叔-丁基环己基苯基硫化物[55](图 5.39)为主产物的反应(已经证明动力学上是二级的)。这个产物的顺式构型是从 S_N2 规则推断出来的,但却是通过先氧化硫化物生成相应的砜而独立证实的,它证明了假设的直立式砜在碱性试剂作用下,差向异构化成更稳定的平伏异构体(图 5.39);它后来由^{1}H NMR 谱得到证实[56]。

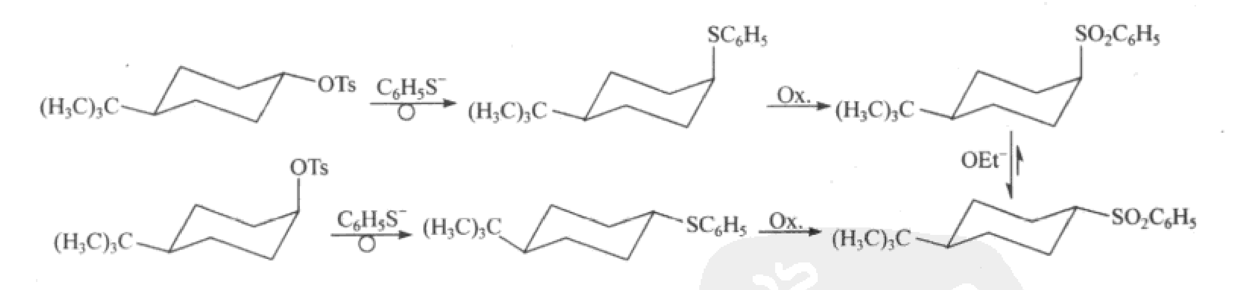


图 5.39　反式-和顺式-4-叔-丁基-1-*p*-甲苯磺酸环己酯的 S_N2 反应

图 5.40[57]展示了(+)-α-甲基苄基氯和(−)-α-甲基苄基胺经由一个叠氮化合物的构型相关的 S_N2 规则的应用。叠氮化合物取代的动力学显示,它是一个双分子反应,因此发生翻转,氯化物和胺显示具有相反的构型。叠氮化合物取代之后再还原,比用酰胺或氨来取代更为可取,因为叠氮反应更干净,而且更易于动力学研究。

$$\begin{array}{c}CH_3\\|\\Cl-C-H\\|\\C_6H_5\end{array}\xrightarrow[\text{双分子动力学}]{NaN_3}\begin{array}{c}CH_3\\|\\H-C-N_3\\|\\C_6H_5\end{array}\xrightarrow[Pt]{H_2}\begin{array}{c}CH_3\\|\\H-C-NH_2\\|\\C_6H_5\end{array}$$

(+)-α-氯乙苯　　　　(−)-α-苯乙胺

图 5.40　运用 S_N2 规则建立的构型相关

5.5.6.2　饱和碳原子上的重排反应

这里将要讨论的反应是如图 5.41 所示的通式反应:一个手性碳原子 zyxC—,从碳上迁移到一个杂原子上[在 Stevens 重排的情形中(参阅下文),是从 N 至 C 的迁移],这样,如果反应物手性中心 zyxC*—C—的构型是已知的,只要迁移(对于迁移基团—Cxyz 是同面或异面)的立体过程也是已知的,那么便可推断产物 zyxC*—X 的构型,这里 X 可以是 N 或 O。无论在理论基础上,还是在许多实验事实上,都得出这样一个结论,这种类型的绝大部分反应都是同面进行的,即在迁移基团处的构型是保持的。从 C 到 N 迁移的反应[Hofmann 溴酰胺、Curtius、Schmidt、Lossen 和 Beckmann 重排反应(参阅第 9 章中的文献[59]和[60])],从 C 到 O (Baeyer-Villiger 重排)和类似的 Stevens 重排(从 N 到 C),这些迁移反应的例子已在其他地方做了概括总结[13,32]。首先阐明的是那些原料和产物的构型都是已知的重排反应的立体过程。随后,这些反应又被用来与原料和产物的构型建立构型相关,但此时只知其中一种的构型(参考文献[58])。一个不太常规的例子[59]示于图 5.42;它提供了由 CH_3CDO(参阅第 79 页的讨论)的酶促还原中获得的(−)-乙醇-1-*d* 三种构型相关中的一种。这种相关的全过程涉及三个不同的原理:面对面方法(参阅上文)、通过亲核取代的手性中心相关和 Baeyer-Villiger 反应。(+)-2,3-环氧丁烷的负氘离子还原生成左旋的 2-丁醇-3-*d*[60]。由于氘的存在而产生的手性 C(3)对醇的旋光贡献很小,所以假定后者在C(2)上的构型是 *R* 是安全的,与(−)-2-丁醇一样,后者已经与酒石酸建立相关(参阅文献[33a])。因此,起始原料环氧化物的构型可以明确地表示为 2*R*,3*R*(它不会是 2*R*,3*S*,因为那将构成一个无光学活性的内消旋体)。由于脂肪族二级环氧化物在亲核试剂作用下的开环涉及构型翻转[61],因此 **A** 在 C(3)上的构型必定是 *S*。这样在 **A** 中羟基 C(2)和 CHD C(3)的手性中心将如图 5.42 所示是"面对面的"。经过所示的 Baeyer-Villiger 反应和皂化反应,羟基手性中心消失,CHD 中心也被并入乙醇-1-*d* 之中。这一相关的另一个特点是,最终产物,(*S*)-乙醇-1-*d* 不是由于旋光性(此值很小,因此会受到由于小量手性杂质造成的假象的影响),而是在酶促氧化中生成的乙醛(CH_3CDO)中氘原子的大量保留[59]为特征的。这一性质是左旋乙醇-1-*d*(图 8.35)所特有的,所以

$$zyxC-C-X \longrightarrow C-X-Cxyz$$

图 5.41　分子内的 1,2-重排

它显示 S 构型。

(2R,3R)-(+)-环氧丁烷 —$LiAlD_4$→ (2R,3S)-(−)-2-丁醇-3-d (A) —Pt, O_2→ (3S)-2-丁酮-3-d —CF_3CO_3H, Na_2HPO_4→ $D-C(OCOCH_3)(H)-CH_3$ —KOH→ (S)-乙醇-1-d

图 5.42 经由 Baeyer-Villiger 反应的(S)-(−)-乙醇-1-*d* 的构型

5.5.7 通过与"已知"立体化学过程的立体选择性合成建立的相关

立体选择性合成是指在分子中以这样一种方式引入一个立体源中心,即产物的一个立体异构体的生成优于另外一个或一些产物。这种合成既可以是对映选择性,也可以是非对映选择性的;在前一种情形中,两个对映异构体中的一个优先生成;在后一种情形中两个中的一个或更多的非对映异构体之一优先生成。这两种类型都将在这里讨论,尽管在非对映选择性合成中,我们将限制在新引进的立体源中心是手性的情形(涉及非手性立体源中心,诸如 4-叔-丁基环己酮还原成顺式或反式-4-叔-丁基环己醇的例子,将在第 11 章中论及)。在一种典型情形中,一个非手性前体与一个手性试剂[或在一个手性辅助物质,有时称作手性辅助剂(chiral adjuvant)的存在下]的反应将生成一个手性产物。如果反应试剂(或手性辅助剂)的构型是已知的,如果在反应试剂或辅助剂与新生成的手性中心的构型之间的构型相关是唯一的,那么后者的构型将可与前者相关联。这种类型的相关存在的主要问题是:立体选择性"不对称"合成的立体过程,甚至比在 5.5.6 节中讨论过的在手性中心的反应过程更不确定。虽然一个不对称合成在 n 个已知例子中(n 通常是相对比较小的数)会采用相同的立体过程,但它也不能确保在第($n+1$)个例子中采用同样的立体过程进行,或许是因为在底物中的某一立体因素改变了反应过程。因此,这种类型的相关绝不能被认为是完全可靠的,尤其是(经常)在缺乏详尽机理信息的情况下。尽管如此,我们将介绍四个这种相关类型的规则,即 Horeau、Prelog、Cram 和 Sharpless 规则,前两种被频繁用于归属构型。

5.5.7.1 Horeau 规则[62a]

Horeau 规则已由 Brewster[32] 和 Horeau[62b] 综述。如果一个光学活性的二级醇（RR′ CHOH）和一个外消旋酸（R^*—CO_2H）发生酯化反应，过渡态[(－)-RR′CHOH.(－)-R^*-CO_2H]‡ 和[(－)-RR′CHOH.(+)-R^*-CO_2H]‡ 是非对映异构的，因此在能量上也是不等的，这样，活化能和因此而出现的与(+)-和(－)-酸的酯化反应速率也将不尽相同(初始状态的能量是一样的，因为在两种组合中的醇是一种，而酸是对映异构的，因此能量相等)。这样，如果使用的酸过量，酸的对映异构体之一将优先生成酯，而另一种则被明显地剩下(动力学拆分，参阅第 7 章)。

Horeau[62a]引进非光学活性的 2-苯基丁酸酐(有时用相应的氯化物)作为对未知构型光活性醇的反应试剂。酐是一个 *RR*/*SS*(外消旋)物种和 *RS*(内消旋)物种的混合物，这根本无关紧要：其中一个 $C_6H_5CH(C_2H_5)CO$—的手性部分与醇的反应速度超过了其对映异构体的部分。剩余的酸(剩余的酸酐水解之后)进行旋光测定：如果它是左旋的，则旋光活性二级醇 RR′CHOH 的构型应该是：在它的 Fischer 投影式中，羟基在下，氢原子在上，其余两个取代基中较大者在右侧(图 5.43，**A**)。如果回收的酸是右旋的(图 5.43，**B**)，显而易见，则出现相反的情形。很明显，(－)-酸与醇 **A** 的反应更慢，反过来对(+)-酸而言也是如此。

剩余 (－)-H—C(CO_2H)(C_6H_5)—C_2H_5 (*R*) ⟶ M—C(H)(OH)—L **A**(常为*S*)

剩余 (+)-H_5C_2—C(CO_2H)(C_6H_5)—H (*S*) ⟶ L—C(H)(OH)—M **B**(常为*R*)

图 5.43 Horeau 规则

Horeau[62b]在其综述中就此方法及其局限性做了详尽的讨论。从外消旋醇开始，并用旋光活性的 2-苯基丁酸酐酯化在导致醇的动力学(部分)拆分的同时，还确定经拆分后的醇的构型[63a]是可能的。这样，如果(*S*)-(+)-2-苯基丁酸酐与过量的外消旋 RR′CHOH 作用，那么剩余的过量醇(它的旋光符号需要确定)将有如图 5.43 中 **B** 的构型。

Horeau 方法[63b,64]的改良，使得光学活性醇的构型可以在微量范围内确定，而回收酸的旋光度值的测定却不可行。因此，只要能为生成的非对映异构酯的组成成分提供高灵敏度的测定方法(GC、HPLC、MS 或 CD)，Horeau 方法就可用于微量测定；检测方法必须这样选择，以使其不受酯中醇部分的化学性质的影响。

5.5.7.2 Prelog 规则[65]

当格氏试剂加成到 α-酮酸酯(常常是丙酮酸酯)上时,这个规则[66]与手性二级或三级醇 SMLC—OH(其中 S、M、L 分别代表小、中、大取代基;S 可以是 H)的不对称合成过程有关。反应的立体化学遵循图示的方法示于图 5.44[65]。如果该酮酸酯处于这样一种构象,即两个羰基处于反迫位,且 L 与两个羰基和烷氧基处在同一平面时,格氏试剂(RMgX)将从其余的两个醇取代基中较小基团,S 所在的那一侧进攻酮羰基官能团。这个规则把 α-羟基酯部分(以及由此水解后得到的 α-羟酸,图 5.44)的构型与并入 α-酮酯的反应物醇 SMLC—OH 的构型关联了起来。

应当引起注意的是,如果醇是 *S*(在上文中提到的 CIP 次序前提下)构型,格氏试剂将从 *Re* 面(即图 5.44 中纸平面的上方,参阅第 8 章)进攻羰基。由于 *S* 构型与 *Re* 面是“相反的”,按照 Seebach 和 Prelog[25]介绍的标注法,该反应是“*ul*”(unlike)而不是“*lk*”(like)类型。当然,即使反应物醇是 *R* 构型(只要 CIP 次序如上文所指出的那样),这个反应依然是“*ul*”型;在这种情况下,图 5.44 的图像必然是镜像的,格氏试剂将从羰基的后面或 *Si* 面进攻。

图 5.44 Prelog 规则

Prelog 规则已用于大量的醇的构型归属,一般是二级醇(S═H)[66]。在绝大部分情况下,所研究的是溴化苯基镁在研究中的醇的丙酮酸酯上的加成;它生成苯基乳酸酯。皂化之后获得的苯基乳酸经旋光测定,该酸或为(*S*)-(+)-或(*R*)-(−)-$C_6H_5(CH_3)COHCO_2H$,由此推断出醇的构型(*S* 酸→*R* 醇,反之亦然)。需要注意的是:苯基乳酸酯的皂化应是定量的,这一点非常重要;否则,由于动力学拆分(第 7 章),结果也许是错误的。因此,如果产物中占优势的酯是由(+)-酸产生的酯,但(−)-酸产生的(非对映异构的)酯被皂化得更快,由于皂化不够完全,可能显示(−)-酸为优势产物;这便得出一个错误的结论。这个问题可以通过酯的完全皂化得以避免。

5.5.7.3 Cram 和 Sharpless 规则

Cram 规则[67~69]涉及有机金属试剂对 R′COCHXR 类型手性酮加成所生成的

非对映异构体的比例问题。Sharpless 规则[70]研究的是，在 *R*，*R*-或*S*，*S*-酒石酸二烷基酯存在下，RR′C═CR″CH_2OH 与叔-丁基氢过氧化物和四烷氧基钛的环氧化中生成对映体的比例问题。

5.5.8 手性光学、波谱和其他物理方法

手性光学、波谱和其他物理方法将在适当的时候在其他章节(尤其是第 13 章)中讨论。

5.6 结论:网络争议

在总结这一章时，必须强调指出，许多手性化合物已经通过多重途径和其他化合物建立了相互关联(参考文献[33])。在这样一个网络中，改变其中一个化合物的构型归属，便意味着改变与其相关的所有其他化合物的构型归属(除非在详细审查下能够证明所有的与此化合物的每一个关联都是错误的)。因此对任何人来讲，当他声称一个已知化合物的构型归属有变化时，他有责任研究出所有其他的变化，而它们又能够担负得起或合理地解释所有的相伴变化。当然，有些化合物的构型比另外一些更可靠，因为它们是通过多种相互关联被紧密地与网络相联系；另外一些化合物也许仅靠一种方法相关联，而且这种方式又可能不十分可靠。当我们讨论构型归属时必须将此牢记在心。

参考文献

[1] Moss, G. P. (for IUPAC). *Pure Appl. Chem*. **1996**, *68*, 2193.

[2] (a) Ruch, E. *Theor. Chim. Acta* **1968**, *11*, 183, 462; (b) *Acc. Chem. Res*. **1972**, *5*, 49.

[3] Kelvin, Lord (W. Thomson). *Baltimore Lectures on Molecular Dynamics and Wave Theory of Light*, C. J. Clay, London, 1904.

[4] Bijvoet, J. M., Peerdeman, A. F., and van Bommel, A. J. *Nature* **1951**, *168*, 271; Bijvoet, J. M. *Endeavour* **1955**, *14*, 71.

[5] Lowry, T. M. *Optical Rotatory Power*, Longmans Green & Co., New York, 1935, Chap. 7.

[6] (a) Cahn, R. S. Ingold, C. K., and Prelog, V. *Experientia* **1956**, *12*, 81; (b) Cahn, R. S., Ingold, Sir C., and Prelog, V. *Angew. Chem Int. Ed. Engl*. **1966**, *5*, 385.

[7] Prelog, V. and Helmchen, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*. **1982**, *21*, 567.

[8] Cahn, R. S. and Ingold, C. K. *J. Chem. Soc*. **1951**, 612.

[9] Eliel, E. L. *J. Chem. Educ*. **1985**, *62*, 223.

[10] Cross, L. C. and Klyne, W. *Pure Appl. Chem*. **1976**, *45*, 13; see also *J. Org. Chem*. **1970**, *35*, 2849.

[11] IUPAC. *Nomenclature of Organic Chemistry*, Pergamon Press, New York, 1973, p. 473.

[12] Dodziuk, H. and Mirowicz, M. *Tetrahedron Asym*. **1990**, *1*, 171.

[13] Eliel, E. L. *Stereochemistry of Carbon Compounds*, McGraw-Hill, New York, 1962, pp. 22, 88—92, 119—121.

[14] Dunitz, J. D. *X-Ray Analysis and Structure of Organic Molecules*, Cornell University Press, Ithaca, NY, 1972.

[15] Coster, D., Knol, K. S., and Prins, J. A. *Z. Phys*. **1930**, *63*, 345.

[16] Trommel, J. and Bijvoet, J. M. *Acta Crystallogr*. **1954**, 7, 703.

[17] Kuhn, W. *Z. Phys. Chem*. **1935**, *B31*, 23; *Z. Elektrochem*. **1952**, *56*, 506.

[18] Kirkwood, J. G. *J. Chem. Phys*. **1937**, *5*, 479.

[19] Wood, W. W., Fickett, W., and Kirkwood, J. G. *J. Chem. Phys*. **1952**, *20*, 561.

[20] Berova, N., Nakanishi, K., and Woody, R., eds. *Circular Dichorism: Principles and Applications*, Second Ed., Wiley-VCH, New York, 2000.

[21] Addadi, L., Berkovitch-Yellin, Z., Weissbuch, I., Lahav, M., and Leiserowitz, L. *Top. Stereochem*. **1986**, *16*, 1. Addadi, L., Berkovitch-Yellin, Z., Weissbuch, I., van Mil, J., Shimon, L. J. W., Lahav, M., and Leiserowitz, L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*. **1985**, *24*, 466.

[22] Newman, M. S. *J. Chem. Educ*. **1955**, *32*, 344.

[23] Bischoff, C. A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges*. **1891**, *24*, 1085.

[24] Hermans, P. H. *Z. Phys. Chem*. **1924**, *113*, 337.

[25] Seebach, D. and Prelog, V. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*. **1982**, *21*, 654.

[26] Gielen, M. *J. Chem. Ed*. **1977**, *54*, 673.

[27] Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc*. **1952**, *74*, 2152.

[28] Masamune, S., Ali, Sk. A., Snitman, D. L., and Garvey, D. S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*. **1980**, *19*, 557.

[29] Carey, F. A. and Kuehne, M. E. *J. Org. Chem*. **1982**, *47*, 3811.

[30] Mislow, K. and Siegel, J. *J. Am. Chem. Soc*. **1984**, *106*, 3319.

[31] Klyne, W. and Scopes, P. M. "Stereochemical Correlations," in Aylett, B. J. and Harris, M. M., eds., *Progress in Stereochemistry*, Vol. 4, Butterworths, London, 1969.

[32] Brewster, J. H. "Assignment of Stereochemical Configuration by Chemical Methods," in Bentley, K. W. and Kirby, G. W., eds. *Elucidation of Organic Structures by Physical and Chemical Methods*, Vol. IV, Part Ⅲ, Wiley-Interscience, New York, 1972, pp. 1～249.

[33] (a) Klyne, W. and Buckingham, J. *Atlas of Stereochemistry*, Vols. Ⅰ and Ⅱ, 2nd ed., Chapman & Hall, London, 1978. (b) Buckingham, J. and Hill, R. A. *Atlas of Stereochemistry—Supplement*, Chapman & Hill, New York, 1986.

[34] Jacques, J., Gros, C., and Bourcier, S. "Absolute Configuration of 6000 Selected Compounds with One Asymmetric Carbon Atom," in Kagan, H. B., ed., *Stereochemistry, Fundamentals and Methods*, Vol. 4, Georg Thieme Publishers, Stuttgart, Germany, 1977.

[35] Hine, R. and Rogers, D. *Chem. Ind*. **1956**, 1428.

[36] Mathieson, A. McL. *Acta Crystallogr*. **1956**, *9*, 317.

[37] Carter, O. L. ,McPhail, A. T., and Sim, G. A. *J. Chem. Soc. A* **1967**, 365.

[38] Wilen S. H., Qi, J. Z., and Willard, P. G. *J. Org. Chem*. **1991**, *56*, 485.

[39] Weber, H. Ph. D. Dissertation No. 3591, Eidgenössische Technische Hochschule, Zurich, Switzerland, 1965.

[40] Arigoni, D. and Eliel, E. L. *Top. Stereochem.* **1968**, *4*, 160.
[41] Anderson, R. C. and Fraser-Reid, B. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4781.
[42] Timmermans, J. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1928**, *48*, 890.
[43] Centnerszwer, M. *Z. Phys. Chem.* **1899**, *29*, 715.
[44] Fredga, A. *Tetrahedron* **1960**, *8*, 126; *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 173.
[45] Patterson, K. *Ark. Kemi* **1954**, *7*, 347.
[46] Gronowitz, S. and Larson, S. *Ark Kemi* **1955**, *8*, 567. Gronowitz, S. *ibid.*, **1957**, *11*, 361.
[47] Ruch, E. personal communication to Prelog, V. and Helmchen, G., *Helv. Chim. Acta* **1972**, *55*, 2581.
[48] Walden, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1896**, *29*, 133; *ibid.* **1897**, *30*, 3146.
[49] Phillips, H. *J. Chem. Soc.* **1923**, *123*, 44; *ibid.* **1925**, *127*, 2552.
[50] Houssa, A. J. H., Kenyon, J., and Phillips, H. *J. Chem. Soc.* **1929**, 1700.
[51] Ingold, C. K. *Structure and Mechanism in Organic Chemistry*, 2nd ed., Cornell University Press, Ithaca, NY, Chap. Ⅶ.
[52] Meer, N. and Polanyi, M. *Z. Phys. Chem.* **1932**, *B19*, 164.
[53] Olson, A. R. *J. Chem. Phys.* **1933**, *1*, 418.
[54] Shaik, S. S., Schlegel, H. B., and Wolfe, S. *Theoretical Aspects of Physical Organic Chemistry. The S_N2 Mechanism*, Wiley, New York, 1992.
[55] Eliel, E. L. and Ro, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 5995.
[56] Eliel, E. L. and Gianni M. H. *Tetrahedron Lett.* **1962**, 97.
[57] Brewster, P., Hiron, F., Hughes, E. D., Ingold, C. K., and Rao, P. A. D. S. *Nature* **1950**, *166*, 179.
[58] Fiaud, J. C. and Kagan, H. B. "Determination of Stereochemistry by Chemical Correlation Methods," in H. B. Kagan, ed., *Stereochemistry, Fundamentals and Methods*, Vol. 3, Georg Thieme Publishers, Stuttgart, Germany, 1977, p. 1.
[59] Weber, H., Seibl, J., and Arigoni D. *Helv. Chim. Acta* **1966**, *49*, 741.
[60] Skell, P. S., Allen, R. G., and Helmkamp, G. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 410.
[61] Wohl, R. A. *Chimia* **1974**, *28*, 1.
[62] (a) Horeau, A. *Tetrahedron Lett.* **1961**, 506. (b) Horeau, A. "Determination of Configuration of Secondary Alcohols by Partial Resolution," in Kagan, H. B., ed., *Stereochemistry, Fundamentals and Methods*, Vol. 3, Georg Thieme Publishers, Stuttgart, Germany, 1977, Chap. 3.
[63] Weidman, R. and Horeau, A. (a) *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967**, 117; (b) *Tetrahedron Lett.* **1973**, 2979.
[64] Horeau, A. and Nouaille, A. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2707.
[65] Prelog, V. *Helv. Chim. Acta* **1953**, *36*, 308.
[66] Fiaud, J. C. "Prelog's Methods" in Kagan, H. B., ed. *Stereochemistry, Fundamentals and Methods*, Vol. 3, Georg Thieme, Publishers, Stuttgart, Germany, p. 19.
[67] Cram, D. J. and Abd Elhafez, F. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5828. Cram, D. J. and Kopecky, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 2748.
[68] See also Morrison, J. D. and Mosher, H. S. *Asymmetric Organic Reactions*, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, NJ, 1971; reprinted by American Chemical Society, Washington, DC, 1976, Chap. 3; Eliel, E.

L. "Application of Cram's Rule: Addition of Achiral Nucleophiles to Chiral Substrates," in J. D. Morrison, ed., *Asymmetric Synthesis*, Vol. 2, Academic Press, New York, 1983, pp. 125—155.

[69] See also Mengel, A. and Reiser, O. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1191.

[70] Katsuki, T. and Sharpless, K, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974; Finn, M. G. and Sharpless, K. B. "On the Mechanism of Asymmetric Epoxidation with Titanium-Tartrate Catalysts," in Morrison, J. D., ed., *Asymmetric Synthesis*, Academic Press, New York, 1985, pp. 247—308.



第 6 章　立体异构体性质和立体异构体识别

6.1　概　　述

本章着重介绍对映体对的物理性质及对映体组成的测定方法。我们从检验手性物质的对映体相互作用的某些方式入手，将对映纯化合物的性质与相应的外消旋体以及对映体不等量混合物的性质进行比较。我们将会看到，手性物质的性质受混合物中对映体比例和体系状态的影响。对这些性质及其差异的认识在设计有效的分离方法时至关重要(第 7 章)。此外，研究这些性质(以及非对映体的这些性质)，对于不同的应用，诸如对映和非对映纯度的测定以及自然界中对映偏倚的产生，是非常有用的。

6.2　立体异构体识别

外消旋体一词描述的是一对对映体的等摩尔混合物。贯穿本章前半部分的一个重要问题是，这样的一个混合物是否以理想的方式作用，也就是说这种混合物是否与构成它的各个对映体以相同的方式作用。这样，问题就转化为，同手性与异手性相互作用是明显的相同，还是不同。一旦认定它们是相同的，那么在液相和气相中这些相互作用就不会不同，但是我们将会看到，一般情况下事实并非如此。

一个世纪以前[1~3]，William Thomson(Kelvin 勋爵)首次使用了用以描述化合物手性分类关系的同手性(homochiral)和异手性(heterochiral)术语。“同手性相互作用”，即同手性分子间的相互作用(参阅第 5 章)被定义为，存在于具有相同手性取向的分子集合体中分子间的非键引力或斥力。对于一个指定物质的 R 型对映体，在不发生化学反应时，同手性作用可用方程(6.1)表示：

$$R + R \rightleftharpoons R\cdots R \tag{6.1}$$

同手性相互作用对于任何一种对映体必定是相同的。术语“异手性相互作用”同样是在不发生化学反应时，不同手性取向的分子(异手性分子)间相互作用的一个缩写术语。例如，

$$R + S \rightleftharpoons R\cdots S \tag{6.2}$$

以上所讨论的非键相互作用[方程(6.1)与方程(6.2)]包括 van der Waals 和静电相互作用、氢键、π-配合物形成，以及容易可逆的电子给予和接受的其他形式。这些力包括长程色散(伦敦力，London force)，并具有诱导和永久多极分力[4]。这

些力的本质和大小部分地取决于分子的对称性(参阅 4.5 节)。虽然方程(6.1)与方程(6.2)描述的仅仅是二聚相互作用,但并不排除更高聚合体的形成。

无疑,周围的介质影响着隐含在方程(6.1)与方程(6.2)中的相互作用。例如,乙醇溶剂常常会淹没、进而破坏溶质-溶质间的氢键相互作用,介电常数大的溶剂减弱偶极相互作用[5]。

相似构造分子中的同手性[方程(6.1)]与异手性[方程(6.2)]相互作用在大小上永远不可能完全相等($\Delta G_{同} \neq \Delta G_{异}$),因为聚合体的两种类型是不等轴的(非对映异构的)。同手性和异手性相互作用($R\cdots R$ 对 $R\cdots S$)间的差值 $\Delta\Delta G$,一方面是由于外消旋体体现出来的物理性质上的可测差值,另一方面还由于相应的对映纯化合物在这些性质上的可测差值。这种差值是对映体识别(enantiomer discrimination)的表现形式。

一个化合物的一个指定对映体和另一个物种的两个对映体之间的相互作用,产生如 $R_{\text{I}}\cdots R_{\text{II}}$ 和 $R_{\text{I}}\cdots S_{\text{II}}$ 的非对映异构对:这些相互作用间的差异称之为非对映体识别(diastereomer discrimination)[6,7]。对于这两种识别的更高级的术语为立体异构体识别(stereoisomer discrimination)。

图 6.1 描述了存在于两种不同化合物Ⅰ(R_{I} 和 S_{I})和Ⅱ(R_{II} 和 S_{II})对映体中的对映相互作用和非对映相互作用间的关系。只有在水平线上相关的对映相互作用在大小上(由于对称性)才必然相等,不论这些体系是否以理想的方式作用[如果 $M(X\cdots Y)$代表一个整体样品任意一种物理性质用数值表示的大小,那么 $M(R_{\text{I}}\cdots R_{\text{II}}) = M(S_{\text{II}}\cdots S_{\text{I}})$,$M(R_{\text{I}}\cdots R_{\text{II}}) - M(R_{\text{I}}\cdots S_{\text{II}}) = M(S_{\text{II}}\cdots S_{\text{I}}) - M(R_{\text{II}}\cdots S_{\text{I}})$,自然 $M(R_{\text{I}}\cdots R_{\text{I}}) = M(S_{\text{I}}\cdots S_{\text{I}})$][7]。

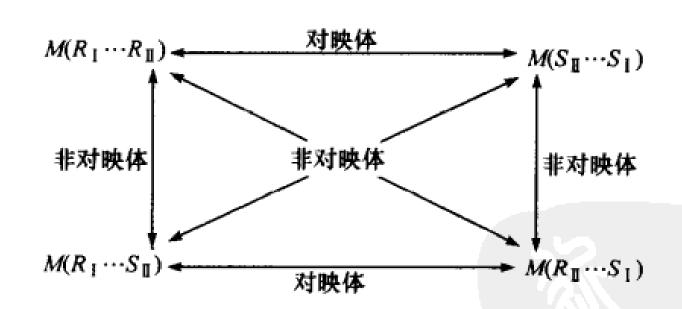


图 6.1　两对对映体的对映和非对映相互作用关系示意图

[经 M. V. Stewart 和 E. M. Arnett 同意引用, *Top. Stereochem.* (立体化学论坛), **1982**, *13*, 195. 版权©1982 John Wiley & Sons, Inc.]

立体异构体识别对相态的依赖性极强。一种极端情形是,固态下的对映体识别是造成定义明确,且具有明显不同于同一物质的对映纯样品性质的外消旋化合物的这些性质产生的原因。某一特定手性物质整体的物理性质明显地依赖于对映

体的比例,即依赖于该样品的对映体组成。另一种极端情形是,很少观察到气态(6.4.14 节)下的立体异构体识别;液态和溶液中的情形居中。

水溶液中对映体识别的大小可以通过特定手性化合物对映体溶液的混合热数据来估算。对于酒石酸对映体,混合热 $\Delta H^{混}=0.48$ cal/mol(2.0 J/mol),也就是说,同手性结合在焓上是优势的;对于苏氨酸对映体:在 25.6℃时 $\Delta H^{混}=-1.3$ cal/mol(−5.5 J/mol)。这两种物质表现出相反的同手性及异手性焓优势取向[8]。对于小茴香酮,当用一种对映体来稀释另一种时,得到 $\Delta H^{混}=-1.1$ cal/mol(−4.5 J/mol);对于 α-甲基苄胺,在 30℃时相应的值是 $\Delta H^{混}=+1.7$ cal/mol(+7.3 J/mol)。在临近 67℃时,胺的 $\Delta H^{混}$ 显示符号变化[9]。这样,在同手性与异手性聚合体中的非键引力便是造成溶液中对映体识别或大或小的原因,这与状态相一致,而且这些相互作用相当得小。

晶体外消旋体以及相应的晶体对映体组分(在水中)的溶解热,$\Delta H^{溶液}$的热测量显示,在固态下的对映体识别相对于在溶液中具有更大的值。对于酒石酸,$\Delta H^{溶液}_{外消旋}-\Delta H^{溶液}_{对映体}=\Delta\Delta H^{溶液}=(2.2\pm0.07)$ kcal/mol[(9.4 ± 0.3) kJ/mol],在 25℃时,苏氨酸的 $\Delta\Delta H^{溶液}=(0.04\pm0.03)$ kcal/mol[(0.17 ± 0.13) kJ/mol][10]。

图 6.2 中所示的热力学循环最充分地显示了这些焓的重要性。在该循环中,$\Delta H^{生成}$是由晶体对映体到外消旋化合物的生成焓。

从该循环我们可以看出,$\Delta H^{溶液}_{外消旋}-\Delta H^{溶液}_{对映体}=\Delta H^{混合}_{对映体}-\Delta H^{生成}_{外消旋}$。对于 conglomerate,$\Delta H^{生成}_{外消旋}=0$;因此这个方程可以简化为

$$\Delta\Delta H^{溶液}=\Delta H^{溶液}_{外消旋}-\Delta H^{溶液}_{对映体}=\Delta H^{混合}_{对映体} \qquad (6.3)$$

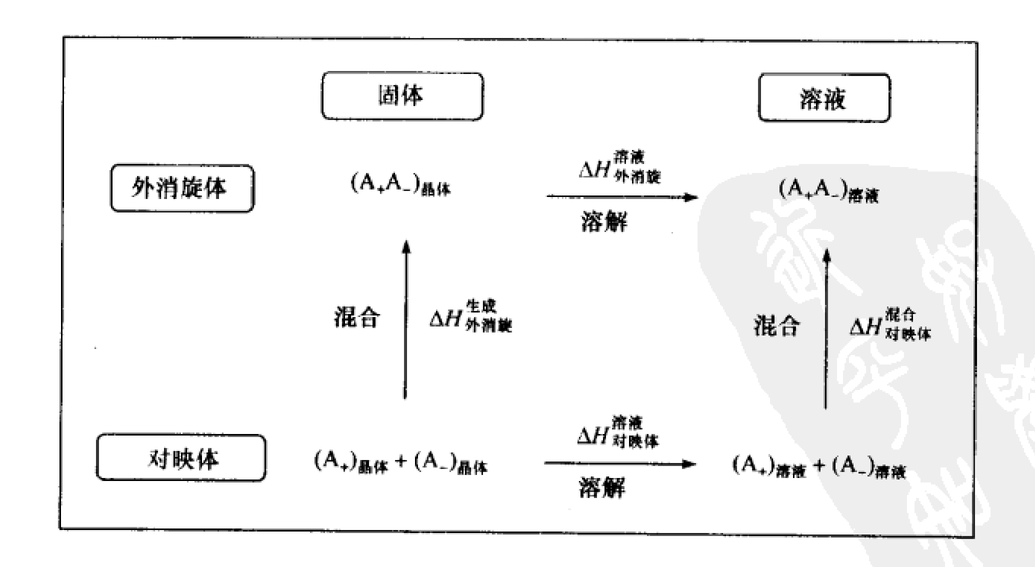


图 6.2　对映体混合的热力学循环

虽然在气态或稀溶液中(获得理想作用方式)的对映体识别可能是不可测的,但反映对映体识别的物理性质的差异却在溶液浓度增加(参阅上文)时,或者在这些测量结果与纯液体的结果相比较时,或者这种测量是在液晶或固态下进行时,愈加地显现出来[11,12]。

人们所理解的理想作用方式是指,对于对映体的任何一个混合物,在液体(或气体)状态下,对映体对的混合焓等于零,而相应的混合熵等于 $R\ln2 = 1.38$ cal/(mol·K)[5.77 J/(mol·K)]。事实上,在液态及溶液中的混合焓 $\Delta H^{混合}$常常不等于零(关于概要,参阅文献[13],47ff 页)。从典型意义上讲,这些数值都很小[0.5~50 cal/mol (2~200 J/mol)],而且根据混合物质的不同,它们具有很大的变化范围。

固态下的对映体识别也可以通过比较一个特定物质的对映纯和外消旋样品的升华热 $\Delta H^{升华}$来估测。人们发现,这个能差的大小大约是液态时的 1000 倍[14]。已经对这些能量识别的起因、意义及其理论基础做过讨论[6,15]。

对映体纯液体混合物近于理想作用方式的一个主要结论是,通过蒸馏一般说来实现对映富集并不实用。在原理上对映体的不等量混合物($x_R \neq x_S$,其中 x 是摩尔分数)会富集其中的一个对映体。事实上,利用非手性色谱柱的液相色谱法确实已经成功地将对映体从外消旋体中分离出来(参阅 6.4.13 节)。

相反,建立在手性物质固体样品的操作基础上的对映体富集是完全可行的。手边的底物可能是外消旋的($x_R = x_S$),或可能是已经部分富集的($x_R \neq x_S$)。在后一种情况下,利用常规的(即排除使用光学活性的溶剂或试剂)结晶、升华、萃取(甚至洗涤),或通过这些方法的结合使用,最终实现对映纯度的进一步富集是可能的(事实上,这可能是不可避免的!)[16]。在外消旋样品中,只要固态外消旋体是一个 conglomerate(参阅下文),那么不发生化学反应或不采用常规的色谱法就可能实现对映体的(拆分)分离。

综上所述,不使用手性试剂或手性溶剂而将立体异构体分离是可能的。通过传统的结晶、蒸馏及升华,实现非对映体的相互分离多少要容易一些。在一定程度上,这些方法也适用于对映体对。例如,一个对映富集的物质可以通过这些方法,特别是结晶法进一步富集。这些分离取决于同手性与异手性相互作用的差异。总体说来,如果所涉及的实体(对映体、非对映体、外消旋体)的能级差大到 kcal/mol (kJ/mol) 的量级,则基于相界交叉而不是化学转化的分离方法就很有可能取得成功,如果它们的能级差仅有 cal/mol(J/mol)量级,则这种分离不能实现。

6.3 外消旋体的本质

已知的晶体外消旋体有三种类型[17]。

(1) 外消旋体仅是两种对映体晶体 1∶1 的机械混合物或conglomerate,每个晶

体都由同手性分子组成[在文献中,术语"外消旋混合物"(racemic mixture)也常被用来描述这类外消旋体。由于"外消旋混合物"已被用于描述非特指类型的1:1对映体混合物(本书中称之为外消旋体),这里我们将不再使用这一术语]。

(2) 外消旋体依然由(+)-和(-)-对映体以1:1的比例形成晶体,但降至晶胞水平。这相当于被称之为外消旋化合物(racemic compound)的固体化合物的形成(术语真外消旋体,或仅仅外消旋体,有时被用来描述外消旋化合物。为了明确起见,我们更愿使用后一个术语;对于任何对映体的1:1混合物我们使用"外消旋体")。

(3) 外消旋体由两种对映体的固体溶液组成,也就是说,由单一均匀相组成,在此相中,1:1化学计量的两种对映体的混合物无序地存在于固相中。这种类型的外消旋体称之为假外消旋体(pseudoracemate)。

那些没有观察到光学活性的手性化合物样品通常被假设是1:1的对映体混合物,也即外消旋体。然而,人们一定不应忽略测量出现偶然情况的可能性。在其他温度、波长或在其他的溶剂中,光学活性有可能会显现出来(参阅第12章),这样所研究的样品就不是外消旋的;被认为是潜手性的(cryptochiral)。

辨别外消旋体类型最简单的方法之一是审查二元相图。这个特征作为相律的应用首次由Roozeboom[17]使用。将三种外消旋体的组成与熔点联系起来的典型相图示于图6.3中。

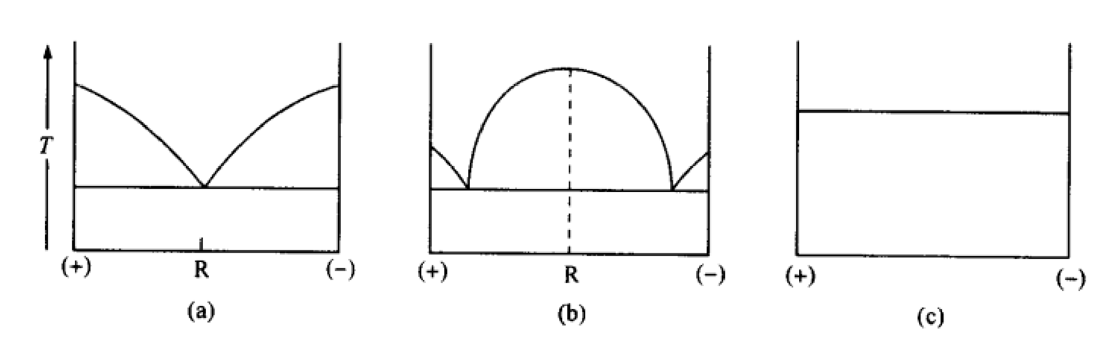


图6.3　描述外消旋体常见类型熔化性质的二元相图

(a) conglomerate;(b) 外消旋化合物;(c) 理想固体溶液(假外消旋体)

最常见的外消旋体类型是在图6.3(b)中所见到的;也就是说,手性有机化合物(大约90%)外消旋体的绝大多数以外消旋化合物的形式存在,只有约10%以conglomerate形式存在(参阅7.2.2节)。第三种类型[如图6.3(c)]相对少见。虽然conglomerate表现得不如外消旋化合物生成那么普遍,但conglomerate对映体分离的简单性使得这种类型具有特殊的重要意义。这些相图的应用将会出现在以后的章节中。

上述分类并不意味着特定手性物质的外消旋体只能以一种晶体形式存在。已知许多化合物会在不同条件下以三种主要方式中的一种或两种(外消旋化合物或

conglomerate)形式结晶。当这种情况发生时,其中一种形式是亚稳态的(在特定温度和压力范围内)。在固态下,这种亚稳态形式常常会维持很长时间而不发生变化。

当某一特定物质的两种形式的晶体可以分离时,它们也会有相当大的发生互变的机会。外消旋体类型也是如此。例如,1,1′-联萘(图 7.5,**9**)以外消旋化合物(mp 154℃)形式结晶,在加热时[18,19]转化为热力学更稳定的 conglomerate(mp 159℃)。人们已经获知无数的其他这类转化的实例[13]。

某一特定物质以不少于一种晶形形式存在的现象叫做多晶现象。同种化合物的多晶物在熔点和晶体结构上有所不同;有时通过改变温度和压力,多晶物之间可以相互转化。外消旋体两种晶形的出现只是多晶现象的一个特例。某一特定化合物的不同溶剂化形式有时也被牵强地称之为多晶物,尽管这不正确。

一种手性物质的两个纯对映体在固态时总是形成对映结构的(手性相反的)结晶,尽管这在视觉上可能无法辨别。对于一个指定对映体,样品很可能是足够对映纯的,也就是说,它仅由具有一种手性指向的分子(在实验限制范围内)组成。在这种关联中,我们使用下列术语:①较早的形容词"对映结构的"(enantiomorphous),用来描述特定的手性晶体;对于分子,我们使用"对映异构的"(enantionmeric)。②一个分子或一个物体,既可以是手性的,也可以是非手性的。相反,一种宏观的手性样品(粗略地讲,可以是一种物质)既可以是外消旋的,也可以是非外消旋的。术语非外消旋的(nonracemic)传达了主要由同手性(而不是外消旋的)分子组成的试样这样一个概念;然而,非外消旋不是"对映纯的"(enantionmerically pure,缩写为 enantiopure)异名。后一个表达与实验测定的事实有关[意指 100%的对映过剩(enantiomeric excess, ee);也可参阅 6.5.1 节]。

> 在宏观样品对映组成的描述中,术语非外消旋的和(或)对映纯的,比起"同手性的"(homochiral),一个意味着"相同手性指向"(如都是右脚鞋)的术语更优先使用;"同手性的"(参阅第 61 页)这个术语应该被留作手性类别的描述[3]。

就此而论,一个有用的发现是,在盐中 conglomerate 形成的频率似乎是手性共价化合物[20]的 2~3 倍。这一事实的结果将在第 7 章中阐述。带相反电荷的离子对,如 α-甲苄基肉桂酸铵,会形成与中心对称空间群不能共存的氢键离子对螺旋柱;这样的盐显示出 conglomerate 的性质(也可参阅 7.2.3 节)[21]。

6.4　外消旋体以及它们的对映体组分的性质

6.4.1　引言

有机化学的基础教材一律强调这样一个事实:一对对映体除了旋光符号外,其

余的物理性质全部相同。这种强调是一种误导:它倾向于暗示,旋光活性是唯一可供测量的、能够用来表征物质与手性相关性质的重要测量手段;它忽视了这样一个事实:即手性物质的所有性质会依据它们的对映体组成而有所不同。本书强调的是纯(+)-与纯(-)-对映体的比较。然而,实验室中遇到的许多甚至是绝大多数光学活性物质不是对映纯的。从其本源中分离出来,并经传统方法纯化的天然光学活性物质,一般被认为是对映纯的。

由于人们在实验室(或在工厂)中使用的光学活性物质常常不是对映纯的,所以按照常规,它们的性质不仅应该与其纯对映体比较,而且还应与相应的外消旋体的性质比较。将对映不纯样品看成是单一对映体和它的外消旋体的混合物,通常是很有助益的。

固态下外消旋体与其对映体组分性质的比较等同于对映结构的晶体(纯对映体以及 conglomerate)和结晶的外消旋化合物性质的比较。本节将认真考查纯对映体和对映体混合物诸如密度、熔点和各种类型的光谱等性质。

6.4.2 光学活性

当拿到一个手性物质的样品时,人们通常想知道该样品是否是光学活性的。这一问题的答案随选样以及外消旋体的本质和体系的状态而变化。只要检测的灵敏度足够高,并且试样不是偶然地潜手性,那么对于以液态或气态存在的物质来说,获得一个清晰的答案是可能的。然而对于晶形固体却并非如此。因此,对一个具有良好晶形的 conglomerate(不管在溶液中还是对晶体本身)的单晶进行旋光度测定时,将有可能显示旋光活性,即使对其较大的同质部分进行旋光测定时,已经证实其整体是外消旋的样品。

已经证实:从外消旋样品分离出来的一颗单晶两端取样的晶屑能够显示光学活性和圆二色性(CD),这是由于晶体的一端富集了一种对映体,而在另一端富集了另一种对映体[22,23]。

6.4.3 晶形

晶体学在立体化学实验的早期发展阶段曾起到过杰出的作用。自从 Pasteur 的首次实验发表以来,人们就认识到,有时可以通过晶体外形(形态学或晶癖)来识别对映体。

所有的对映纯固体样品都能以对映结构的晶体形式存在;也就是说,它们都可以形成 11 种非中心对称(手性)的晶体种类中的一种。对于任一手性物质的两个对映体,难道不可能通过观察外形而识别各个晶体吗?换种说法,人们能够判断出同一手性物质的两种晶体具有相同或相反的手征性吗?事实上,只有当晶体是半晶面的或拥有半晶面(hemihedry,参阅第 1 章)时,这种识别才有可能。

半晶面的存在与所研究晶体的类别和空间群有关。包括11个对映结构晶体种类的65种空间群不等量地存在于手性物质群中。这些空间群中的两个,即空间群 $P2_1$ 及 $P2_12_12_1$[13,24]覆盖了有机化合物中大约80%的手性晶体。在 $P2_1$ 中发现半晶面的可能性很大,而在 $P2_12_12_1$[19]中这种可能性却很小。遗憾的是,不像人们所期望的那样,半晶面很少存在于晶类中,特别是在手性有机化合物中。

按照Pasteur(参阅7.2.1节)的方式,这一点的全部应用在于,通过机械分离(筛分)从conglomerate中分离出晶体,从而实现拆分的可能性。很明显,这类型的拆分很少见,这不但与能否找到手性晶体(conglomerate的形成)有关,而且还与观察半晶面时所要求的更为苛刻的条件有关。半晶面的存在是使得Pasteur的著名实验成为可能的重要和偶然条件,在此实验中Pasteur将(+)-晶体与(-)-酒石酸钠铵晶体分离开来[25,26]。

使这首次拆分成为可能的还有其他的偶然条件:Pasteur制备的外消旋双盐是一种conglomerate,它之所以如此,而不是以外消旋化合物形式结晶,是因为结晶化很偶然地发生在低于28℃的温度下。高于这个温度,这种conglomerate(一个四水化物)就转化为一种单水化物,而它是一种外消旋化合物。后者的晶体称之为Scacchi盐,它既不是对映结构的,也不是半晶面的。

6.4.4 密度与外消旋体类型

固体外消旋化合物与其相应的纯对映体在密度上存在明显的差别。这种差别可能大至5%,如外消旋与对映纯的反式-1,2-环己烷羧酸的密度分别是1.43和1.38($\Delta d = 3.6\%$)[13]。这种差别源于与下列反应有关的焓变,即从固态对映体到外消旋化合物形成的焓变:

$$A_+ + A_- \longrightarrow A_+A_-$$

密度的差别不仅可以反映在外消旋体(A_+A_-)与纯对映体 A_+(或 A_-)熔点数值差的大小上,而且也可以反映在熔点相图的形状上(6.3节和6.4.5节)。

一种广为人知的观点认为,对映体以异手性方式要比以同手性方式更紧密地堆积进入晶体,换句话说,外消旋化合物晶体比相应的对映体更稳定(因而也就更密集)。对此也许的确有一种"切实的倾向性"。这或许部分地解释了在外消旋体中,外消旋化合物比conglomerate有更大的生成频率的缘由[13]。然而,也有人认为,这种倾向性在本源上并非是热力学的,它反映的或者是外消旋溶液中与晶体的成核和生长有关的动力学因素,和(或)是比起纯对映体晶体更有利于外消旋分子晶体在晶体学空间群中的堆积排列[15,27]。

从原理上讲,外消旋溶液既可以以外消旋化合物、也可以以conglomerate形式结晶。conglomerate必然以65种手性空间群中的一种结晶(6.4.3节和6.4.11节),而外消旋化合物则以165种外消旋(中心对称

的)空间群中的一种结晶(少有例外)。由更大数目的中心对称空间群引起的堆积可能性的增长,在一定程度上可以解释更大数目的外消旋体是以外消旋化合物、而不是 conglomerate[28]形式结晶的原因。

6.4.5 熔点

固体手性物质的熔点是一个经常出现的物理性质。为了获取立体化学的相关信息,必须考虑外消旋体的类型,而且要知道熔化的开始与结束。当必须测定这两个温度时,传统的熔点确定法通常是不够的。提供必要数据的优势技术是差热分析法 (DTA),或者是差示扫描量热法 (DSC)。

通过将组成与熔点联系起来的对称二元相图,可以很方便地归纳出一些必要信息。外消旋体三种基本类型中的第一种(与 6.3 节中的一致),即具有 conglomerate 性质的这一类示于图 6.4。该体系意味着固态的对映体的非互溶解性。组分 E(共晶)由(+)-对映体和(-)-对映体的两种晶体的混合物组成。纯对映体的熔点用 T_A^f 表示,而相应于熔点图中共晶的外消旋体的熔点用 T_E(或 T_R)表示。外消旋体总是在低于相应的纯对映体的熔点之下熔化,这是 conglomerate 体系的特征。

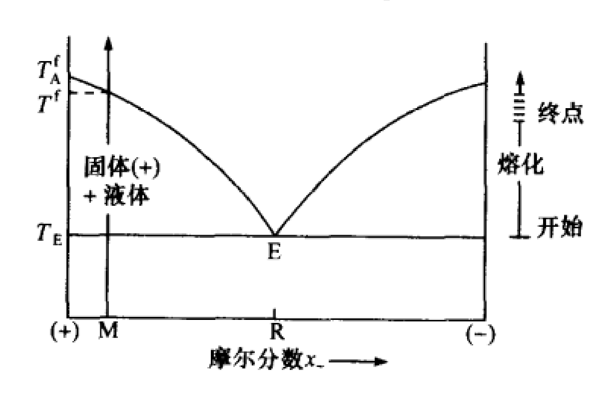


图 6.4　conglomerate 体系中混合物 M 的熔化(E = 共晶;R 为外消旋体)
[经 J. Jacques, A. Collet 和 S. H. Wilen 允许采用, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (对映体、外消旋体及拆分), 44 页, 版权©1981 John Wiley & Sons, Inc.]

中间组分的混合物,如 M[假设富含(+)-对映体]在 T_E 开始熔化。两种对映体晶体在熔化过程中消失,从而产生外消旋液体(共晶首先消失),温度在 T_E 保持恒定。在所有的外消旋体熔化后[即在固相中再没有(-)-对映体],剩下的(+)-对映体在组成变化的液体里,逐渐熔化,直至最后一点固体在 T^f 消失。同样的相图也可以用于相反过程的描述,即从熔化物中结晶;它的关键点是,当组分 M 的液态混合物冷却时,正是(+)-晶体[即纯(+)-对映体]在温度 T^f 处独自开始结晶。当存在溶剂时也是如此。

混合物 M(图 6.4)的组成用比例 MR/(+)-R 表示,ee = $2x_+ - 1$,其中 x_+ 为

主要对映体的摩尔分数(参阅6.6节)。描述混合物M的另外一种替代方式是,将M看成是由$(2x-1)$mol的(+)-对映体和$2(1-x)$mol的外消旋体(=共晶)的混合物组成。这样的描述并非凭空想像,而是利用DSC对对映体混合物进行检测而产生的结果。在DSC中,人们测定了样品吸收的随温度变化的焓(图6.5)。组分M的DSC图的确显示了共晶E及(+)-对映体随温度升高熔化过程中各自的能量吸收。第一个结果(峰)的面积直接正比于存在于混合物中的外消旋体熔化所需的热量。在conglomerate中,如果人们已知外消旋体的摩尔熔化热(ΔH_R)和样品的总质量,只要峰形分离得好,那么从DSC图中就可以很容易测定出外消旋体与纯对映体所占的比例,因而也就确定了对映体的组成。

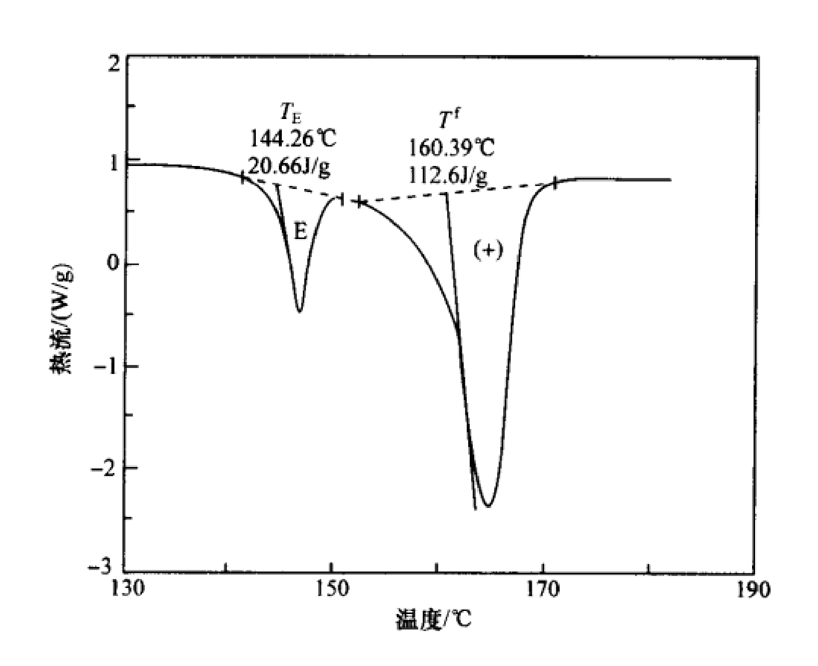


图6.5 显示conglomerate性质的α-甲基苄基肉桂酸铵盐(3.1 mg样品)对映体混合物(近似于图6.4中的组成M)熔化的差示扫描量热图

左边的"峰"代表共晶E(外消旋体)的熔化焓,而右边的"峰"代表混合物中(+)-对映体的熔化焓。所显示的温度的含义与图6.4中的相同[29]

外消旋体与纯对映体的摩尔熔化热ΔH_R与ΔH_A是不等的。甚至在conglomerate体系中也是如此,这是由于在此体系中两种形式的熔点不同而比热相同。因此,外消旋体和对映体的相对含量不能由DSC的峰面积直接给出[13]。

一些以刚才描述的方式表现的化合物实例是:(±)-对称二苯基乙二醇**1**($T_A^f=147.5$℃,$T_R^f=121$℃;$\Delta T=27.5$℃)、1-苯基-1-丁醇**2**($T_A^f=50$℃,$T_R^f=16$℃;$\Delta T=34$℃)和六螺苯**3**($T_A^f=265\sim267$℃,$T_R^f=231\sim233$℃;$\Delta T=34$℃;图6.6)。苯甘氨酸**4**(>200℃分解)也以这种方式熔化,但由于熔化过程中发生分解

而得不到确切的温度。这个结果是 DSC 技术的一个主要局限。以上几例揭示了 conglomerate 体系的一个重要特征，即外消旋体在远低于纯对映体的熔化温度下熔化，差值范围为 25～35℃（参见表 7.2）[13]。

1　(±)-对称二苯基乙二醇　　2

3　六螺苯　　4　苯甘氨酸

图 6.6　显示 conglomerate 性质的化合物

第二种类型的外消旋体［图 6.3(b)］相当于一个指定化合物的两个对映体共存于同一晶胞内的情形；也就是说，对映体对形成了定义明确的外消旋化合物。图 6.7 描述了这种情形，它相应于绝大多数有机外消旋体。外消旋化合物［图 6.7(a)］中的共晶可看作是晶体对映体和外消旋化合物的混合物，因此 E 代表了 $(2x_E-1)$mol 结晶的(+)-对映体和 $2(1-x_E)$mol 外消旋化合物 R 的混合物。

将少量纯对映体加到外消旋体中，总会降低外消旋体的熔点（与 conglomerate 体系获得的相反），这种现象是外消旋化合物体系的一个特征。当加热组成为 N 的混合物时［(+)-对映体含量低于共晶 E^+；图 6.7(a)］，在 T_E 时开始熔化，并持续到样品中的共晶完全变成液体为止。在 T_E 之上剩余的固相是外消旋化合物。为了确定一个特定混合物的熔点究竟是在共晶的右边还是左边，往混合物中加入少许外消旋体就足够了。这一混合物熔点的重新测定显示出该组成位于何处（如果熔点升高，则处于共晶的外消旋体一侧；如果熔点降低，则处于共晶的纯对映体一侧）。

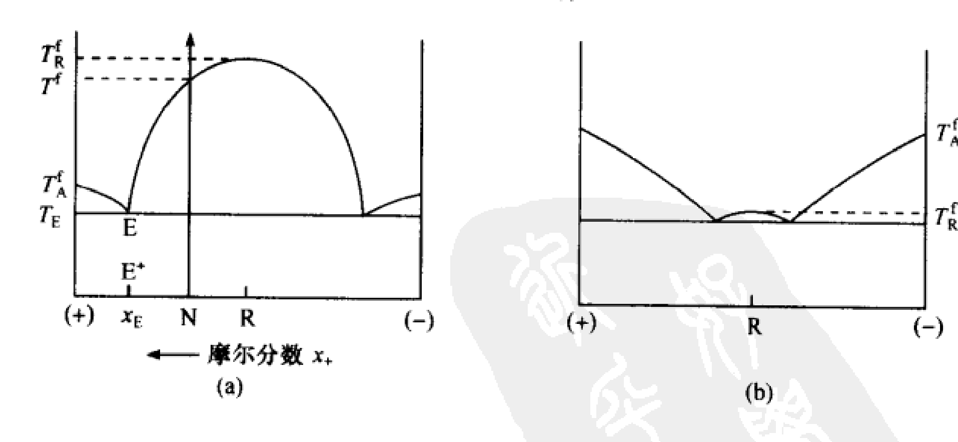


图 6.7　外消旋化合物的形成

外消旋化合物的熔点是 T_R^f（或 $T_{R'}^f$）

［经 J. Jacques, A. Collet 和 S. H. Wilen 允许采用，*Enantiomers, Racemates and Resolutions*（对映体、外消旋体及拆分），90 页，版权©1981 John Wiley & Sons, Inc.］

外消旋化合物的形成或许可以通过酒石酸二甲酯**5**(图 6.8)($T_A^f=43.3℃$，$T_R^f=86.4℃$;$\Delta T=-46.1℃$)[图 6.7(a)]和扁桃酸**6**(图 6.8)($T_A^f=132.8℃$，$T_R^f=118.0℃$;$\Delta T=14.8℃$)[图 6.7(b)]加以说明。偶尔也会发现一些极端的情况，如 2-(1-萘基)丙酸**7**(图 6.8)[图 6.7(a)]，它的共晶与纯对映体是如此接近，以致很难检测出来[30]。3-(间氯苯基)-3-羟基-丙酸**8**(图 6.8)[图 6.7(b)]的外消旋化合物通过观察相图也很难检测到[31]。

5

酒石酸二甲酯

6

扁桃酸

7

2-(1-萘基)丙酸

8

3-(3-氯苯基)-3-羟基-丙酸

图 6.8　形成外消旋化合物的手性物质

仅有几种外消旋体显示固体溶液性质[图 6.3(c)]，在这种情况下，两种对映体在固态下(第 98 页)是可混溶的。

樟脑就是理想固体溶液性质的实例之一，它的外消旋体和纯对映体均大约在 $T=178℃$ 时熔化。描述这类外消旋体性质的相图示于图 6.9(a)。固体溶液性质对于那些形成弹性晶体的分子，以及那些由球形分子[15]组成的旋转无序晶体形成的物质中十分普遍。一旦发现外消旋体与纯对映体之一在同一温度下熔化的报道，就应怀疑固体溶液的存在。

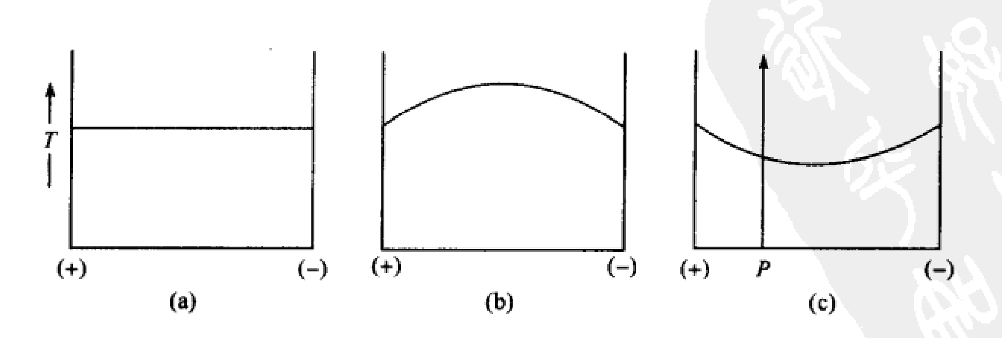


图 6.9　对映体固体溶液的熔点相图

图 6.9(b)描述的是正向偏离理想状态的情况,图 6.9(c)描述的是负向偏离理想状态的情况,它们展示了比理想表现的固态溶液更不常见的情形;它们中只有 19 例被列于 Jacques 等[13]的目录中。这里要指出的是,将图 6.9(c)中所示的假外消旋类型体系与 conglomerate 体系混淆没有危险。组成为 P 的混合物[图 6.9(c)]在 DCS 图中只显示一个峰(不存在共晶峰)[32]。

6.4.6 溶解度

立体异构体识别在手性化合物的熔化及溶解度性质中表现得最为明显。前者在 6.4.5 节中刚刚阐明,后者则会在与外消旋体的溶解热测量和溶解度性质有关的对映体的这些测量和性质中揭示。对于氨基酸与醇酸(在水中 25℃ 时)的相当于固态下指定化合物对映体混合焓的溶解热差归纳于表 6.1 中[10]。这些数据最明显的特点是,相对于那些在溶液中可比较的混合数据,它们有更大的值,这里获得的是相互作用的平均值[8]。

表 6.1 对映纯固体手性化合物与其相应的外消旋体间的溶解热差[1,2)]

化合物	溶解热差	
	kcal/mol	kJ/mol
丙氨酸	0.268	1.21±0.21
谷氨酸	0.98	4.1±0.02
组氨酸	0.36	1.5±0.2
苏氨酸	0.041	0.17±0.13
缬氨酸	0.547	2.29±0.01
酒石酸	2.2	9.4±0.3

1) 在 298.15K。
2) 文献[10]。

绝大多数手性化合物的外消旋体及相应的纯对映体表现出明显不同的溶解度。这一论据构成了相对简单的对映体富集过程的基础:当只有非外消旋的、但又不是对映纯的试样在手边时,可以采用这一方法。然而,这种方法的合理运用需要外消旋体-对映体体系溶解度性质的知识,也就是说,必须懂得三元相图(至少要懂得本质特征)。

对映体在溶液中的溶解度知识提供了关于对映体从溶液中结晶的信息。这一事实与在推断试样熔化及手性非外消旋样品从熔化物中结晶使用二元相图完全类似。溶液性质的评价需要考虑另外一个变量,即溶剂,这便导致了三元相图的使用。溶剂面临浓度以及温度的变化在二维中不再能够被立即表示出来这样一个限制。温度以及三个浓度的表示需要一个使用起来不太方便的三维图(三棱柱)。最多只要研究在特定温度 T_0 下,对应于代表溶剂 S 中(+)-和(-)-对映体溶解度的

三相图中三棱柱的等温部分就够了。

conglomerate 体系参见图 6.10。在图 6.10 中，等腰三角形的两边分别代表溶剂中(+)-和(−)-对映体的浓度，而底边代表对映体混合物的摩尔分数，这和二元相图中的情形是一样的。在该例中，组成 E 相应于在 T_o时外消旋体(共晶)的溶解度[溶剂中两种对映体的浓度可以表示为摩尔分数，或者也可以方便地用质量分数表示；这两种浓度表示方式不会给出完全相同的相图]。

E 处的溶剂比例由(−)a 段给出，(+)-对映体的比例由 Sb 给出，(−)-对映体的由(+)c 给出；至于 E，这些线段中的每一段都是沿着与三角形的边平行的方向测定的。图 6.10 描述的是在平衡条件下溶液中 conglomerate 的性质。注意溶解度"曲线"bEb 看起来特别地像相应的二元相图(图 6.4)中的熔化曲线。在溶剂 S 中每种对映体的溶解度是这样给出的：Sb 段表示(+)-对映体的溶解度，(−)b 段表示其镜像异构体的溶解度(注意指明增大浓度的箭头方向)。当然，这些溶解度是相等的；这些值均是温度 T_o，即上面提及的三棱柱中等温部分的温度的值。外消旋体的溶解度由 E(Sa 段，从图的任一边测得)给出。

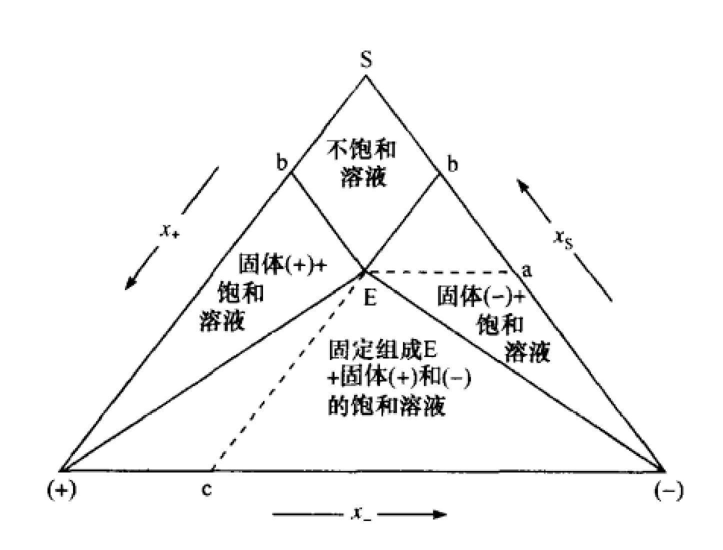


图 6.10　在固定温度 T_o 下 conglomerate 体系的溶解度图

在系统中纯(+)-和(−)-对映体的饱和溶液具有可变的组成。断线表明点 E 有一个由沿着边测量的浓度 a、b 和 c 给出的组成

单从热力学的角度考虑，conglomerate 的溶解度很明显要比其单独的对映体的溶解度大［对于任何(+)-和(−)-对映体的混合物都是如此］。这种情形使人联想起由 Meyerhoffer[33]提出的旧经验性双-溶解度规则，它指的是，外消旋体的溶解度是对映体的 2 倍。这个规律适用于具有相同热力学常数、并以理想方式表现的(暗喻溶剂性质不进入到溶解度的计算中)中性(非解离的)有机化合物。通过运用 Schröder-van Laar 方程[34]，可以更精确的方式获得同样的双-溶解度结论。实际上，对于一个理想溶液，此关系式要求，当(−)-对映体被(−)-对映体加上溶剂取

代时，液态曲线 T_A^fE(图 6.4)是不变的。

只要组分以摩尔分数表示，溶解度-浓度关系就可用一条平行于相图中溶剂-对映体两边的直线表示。实验结果与前面所述一致，对于溶解度已经定量测出的[35]共价化合物，溶解度比率 α（它被定义为 α = 外消旋体溶解度/对映体溶解度）的确约等于2。如果（且仅当）溶解度以摩尔分数 x 表示时：$\alpha = 2$，此时 $\alpha_x = x_d/x_l$。作为实例，3,5-二硝基苯甲酸 α-甲基苄酯的外消旋体及纯对映体之一的溶解度分别为 27.4 g%(g/100g 溶液)和 13.2 g%[36]。

对于完全解离的溶质（+1/−1 盐）的溶解度比率为 $\alpha = \sqrt{2}$，由于相反离子的普通离子效应（图 6.11），在三相图中描述溶解度（和过饱和作用）的直线不再是直线和平行于三角形的边。

对外消旋化合物体系可以做出如下普遍说明：①外消旋体溶解度与其相应对映体的溶解度没有明显的联系（这与 conglomerate 不同）。外消旋化合物的溶解度既可能大于也可能小于其对映体的溶解度。②共晶组成明显地接近于相应的（+）-加上（−）-对映体混合物在二元相图中发现的组成。③即使在不利的情况下富集也是可能的。通常认为，当低对映纯度混合物的结晶化产生外消旋化合物的沉淀时，在母液中发生富集。

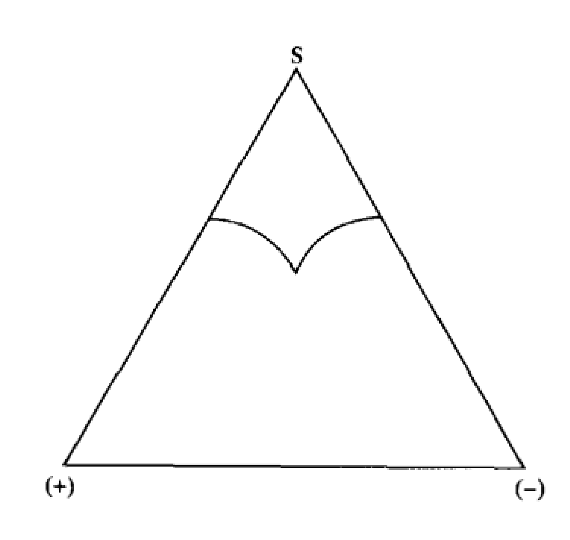
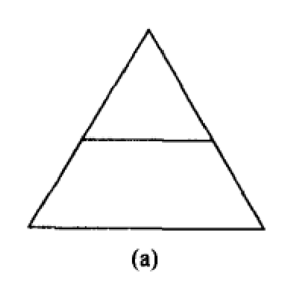
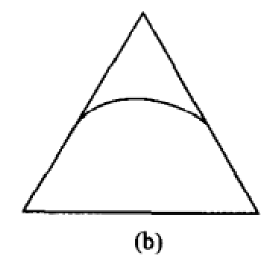


图 6.11　完全解离的 conglomerate 的溶解度（$\alpha = \sqrt{2}$）

图 6.12 展示的是三类假外消旋体的溶解度行为。从该图中又一次发现它与熔点图（图 6.9）的明显相似性。这足以指出，对于这种相对少见的类型，其溶解度很少受到对映体组成的影响。图 6.12(a) 中显示的类型（常见类型），其溶解度与对映组成完全无关。因此，一个具有 $x_+ \neq x_-$ 且显示这类行为的混合物的重结晶纯化可以被有效地阻止。





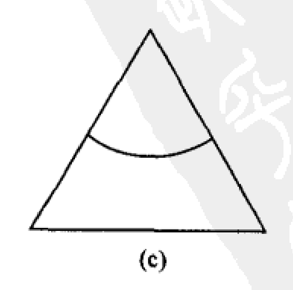


图 6.12　假外消旋体体系的溶解度相图

6.4.7 蒸气压

正如外消旋体的熔点及溶解度不同于它们的对映体组分的这些性质一样，外消旋体的蒸气压与其对映体组分也是不同的。这种陈述尤其适合于固体的蒸气压；液态对映体与其相应外消旋体的蒸气压差见 6.2 节。Adriani[37]首次提出了在酒石酸二甲酯的例子中有这样一个差值。

至今仅测量了几个化合物（表 6.2）[14]的对映纯样品和其相应的外消旋化合物（方程 6.4）的升华热差值（$\Delta H_{升华}$）。$\Delta\Delta H_{升华}$正负数值的发现意味着固态对映体（6.2 节）之间的异手性作用既可以强于也可以弱于相应的同手性相互作用。

$$\left.\begin{array}{c}(+)A_{固体}\longrightarrow(+)A_{蒸气}\\ \text{相对于}\\ (\pm)A_{固体}\longrightarrow(\pm)A_{蒸气}\end{array}\right\}\Delta\Delta H^{25}_{升华} \tag{6.4}$$

表 6.2　对映纯化合物与相应的外消旋体升华热之间的差值1,2)

	$\Delta\Delta H_{升华}$		mp/℃ 3)
	kcal/mol	kJ/mol	
香芹酮肟（NOH）	2.6	10.9	71(91)
$CH_3OOC-CH(OH)-CH(OH)-COOCH_3$	8.4	35.1	49(87)
薄荷醇（$(CH_3)_2CH$, HO, CH_3, H）	−4.1	−17.2	43(28)

1) 在 25℃。
2) 文献[14]。
3) (+)-或(−)-对映体的熔点（外消旋体的熔点）。

Garin 等[38]对扁桃酸［$C_6H_5CH(OH)CO_2H$］的升华做了系统研究。后来的研究者以及 Kwart 和 Hoster[39]唤起人们注意用升华法进行分离的高效性。的确，升华法在实现对映体混合物的对映体富集上，显得比重结晶法更为有效。

升华法的主要限制是，在操作温度下样品需要有合理的挥发性，此温度需要低于最低熔化晶体形式的熔点，但又不能高至引起热分解。根据直觉，在描述对映体混合物的熔化和升华的相图之间一定存在一个非常密切的关系。毕竟，从固态到气态需

要传递的热量 $\Delta H_{升华}$相当于熔化热与蒸发热之和(后者是从液体到气态需要传递的热量),我们已经看到(6.2 节),后者实际上对于对映体和对它们的混合物是一样的。然而,这样类比必须考虑升华时须引进一个新变量,即压力这样一个事实。

自从报道了压强-温度相图[40]后,人们便对它们进行了计算;conglomerate 的蒸气压刚好是相应的纯对映体蒸气压的 2 倍。另外,外消旋化合物的蒸气压,既可以高于也可以低于相应的纯对映体的蒸气压,这主要取决于外消旋化合物的分解焓以及发生分解时的温度[40]。

6.4.8 红外光谱

虽然很早以前[41,42]人们就观察到对映体与其相应的外消旋体在固态下的 IR 光谱的差异,但有时却忽视了产生这种差异的根源[43,44]。现在已很清楚,任何一种对映体与其相应的外消旋体之间的 IR 光谱(无论是用 KBr 压片法或石蜡油调糊法测定),当后者是 conglomerate 时,并未期望这种差异。另外,外消旋化合物的 IR 光谱通常明显地不同于其相应对映体的 IR 光谱[13]。在确定一个外消旋体是否是 conglomerate 时,红外光谱法常常是最好的判断方法。然而,在不确定的情况下(参阅下文),最好采用多于一种的标准来确定外消旋体类型(对于几种可用方法的讨论,参阅 7.2.2 节)。

在 IR 光谱中所观测到的差异揭示出某些分子相互作用的改变。例如,羧酸中通常存在强氢键作用。Eliel 和 Kofron[42]观察到,这种氢键在他们研究的邻苯二甲酸氢酯(图 6.13,**9**)中,对外消旋体要比相应的对映体重要得多。氢键是二聚体形成的原因,IR 光谱揭示出其二聚体是一个外消旋化合物;相反,在对映体中,正如 OH 和 C═O 伸缩频率的位置所揭示的,分子间氢键不太重要。因而这种差异是两种立体异构形式间 IR 光谱差异的原因。

CH_3
CO_2—CH—(p-C$_6$H$_4$)—CH_2CH_3
CO_2H
9

图 6.13　α-甲基(*p*-乙苄基)邻苯二甲酸氢酯(**9**)

.要对诸如氢键键合的羧酸(扁桃酸、乳酸和酒石酸)碳水化合物,如阿拉伯糖和盐(如酒石酸铵钠)的外消旋体及其相应的对映体进行区分,利用 IR 光谱法[45]很容易实现。Brockmann 和 Musso[46]观察了外消旋氨基酸衍生物和相应对映体的 IR 光谱差异,并将它们与溶解度的差异联系起来。

当不存在分子间氢键时,对映体与外消旋体间的 IR 光谱的差异可能很小。

例如手性硫化物，即使其外消旋体明显是一种外消旋化合物[39]时，二者的光谱也会重叠。

6.4.9 电子光谱

(1S)-3-三氟乙酰樟脑-二羰基铑(Ⅰ)(图 6.14，**10**)，一个手性的平面 d^8 金属配合物，是黄色固体，熔点为 134℃。将此物质与在溶液中单独制备的(1*R*)对映体混合蒸去溶剂后，得到一种红-绿(双色性)色固体，熔点为 130.5℃，很容易鉴定出它是一个外消旋化合物(混合物的熔点因为具有少量的对映体导致其熔点降低)[47]。这种明显的颜色变化是一种可靠的视觉依据，在固态下外消旋体及其相应的对映体的电子吸收光谱会有显著的不同，两种形式的漫射反射光谱也明显不同；相反，相应的熔化物的颜色却是相似的(棕色)。

10　**11**　**12**

如R=CH_3, Ar=

13　**14**

图 6.14　结构**10**～**14**

在几个典型的，如**11** 和 **12**(图 6.14)的有机化合物中，已观测到在固体发射光谱(荧光法)中类似的差异性质以及颜色的差别。这两个化合物的外消旋体经过 X 射线分析已经证明是外消旋化合物[48,49]。它们显示的是特征的 α-型无结构激态分子发射，而对映体显示的是 γ-型单体发射。这种性质差异在测定对映体纯度的应用中已经得到证明[49]。人们可以在 *N*-乙酰-3-芘基-α-丙氨酸甲酯(图 6.14，**12**)的同手性及异手性激态分子的解离中观察到对映体识别(通过荧光法)，而在激态分子的形成中却未发现。在 CH_3CN 中，与 L-L(同手性)激态分子相比，氢键的差

异对 D-L(异手性)激态分子更有利,但在 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)中却并非如此,后一种溶剂是能够干扰激态分子形成的氢键受体[50]。

6.4.10　核磁共振波谱

已经证明酒石酸对映体及其外消旋体在固体^{13}C NMR 谱中的差异[51]。交叉极化(CP)与魔角自旋(MAS)联合测定高分辨固体 NMR 谱的仪器设备正被广泛使用;因此在鉴别外消旋体类型时这种测量会很重要。由于在固态下同种物质的对映纯与外消旋样品会显示不同的化学位移(如在酒石酸中),当没有形成 conglomerate 时,固态 NMR 可用于测定固体样品的对映体纯度(参阅 6.6 节)。溶液中的对映体识别将在 6.4.12 节中讨论。

当在外消旋-2-卤丁烷($CH_3CHXCH_2CH_3$)或 2-丁醇中的三-邻-百里亭酸酯(TOT;图 7.4,**7**)溶液被蒸发后,得到的包合物的固体^{13}C NMR 谱表现出立体异构体识别。实际上,主客体分子中观察到的所有碳信号都显示出异频性。主体碳原子的所有信号变为三重峰(TOT 在固态时失去了它的三重对称性),客体分子的信号(当没有被主体的峰掩盖时)变为显示两个客体对映体非对映环境的双峰。固体 NMR 提供了一种测定客体对映体组成的方法;然而,必须考虑到 CP 中随时间变化的线性强度。

CP-MAS 技术的使用有时可以区分内消旋与外消旋手性非对映异构体。在固态下,2,3-二甲基琥珀酸非对映体的^{13}C NMR 谱产生两个信号(甲基与次甲基碳原子),而在(±)-非对映体中,由于 CH 与 CH_3 碳原子对与对称平面或对称中心无关,每一个这样的峰都分裂为双重峰。这一发现等同于这样的表述,与在溶液中(参阅第 8 章)获得的相比,固体手性非对映异构体以两种非互变的、其核是外部非对映异位的构象异构体存在。必须注意,因为内消旋酸在固态下采取了单一对称(反式)的构象,即一种并不普遍适用的情形(例如,它就不出现在内消旋-酒石酸中),这种结果是可能的。固态 CP-MAS NMR 谱也可以用来区分不能通过物理方法分离的内消旋与手性构象异构体,如**13**(图 6.14),在此分子中甲基和异丙基与在萘平面同侧或异侧的甲基发生扭曲,从而产生两种非对映构象[52]。

6.4.11　X 射线光谱

我们已经知道 X 射线衍射可以提供两类立体化学信息:确定分子内和分子间手性中心的相对构型(参阅 5.5 节),以及当 X 射线的波长被选在接近于晶体中某一个原子的内层电子的吸收波长处时,也可以用于确定绝对构型(5.3 节)。然而,从 X 射线光谱中还可以获得更多的立体化学信息。

通过检测衍射模式确定晶体空间群是衍射实验的起点[53]。这种确定很重要,因为手性分子的对映纯样品必然会以非中心对称空间群结晶。空间群[连同有关每晶

胞分子数 (Z)的信息] 能反映对称中心的存在与否;也就是说,空间群(连同 Z 值)使我们获知晶体是中心对称的,还是非中心对称的。后一类(230 个空间群中的 65 种,参阅 6.4.3 节)包括所有对映晶体,换句话说,空间群(及 Z 值)的测定能反映出对映纯晶体的存在与否;对于外消旋样品,这等同于确定该化合物是否以 conglomerate 的形式存在[54]。外消旋化合物主要以中心对称的空间群结晶。已经知道几个以手性空间群结晶的例子[13,27],而 conglomerate 必定是以非中心对称空间群结晶。

空间群也反映极轴,即一个晶体属性的存在与否;反过来,它又是大量的普通化学药品具有有趣和有用的物理和化学性质的缘由[55]。在第 5 章已经描述了通过晶癖的改变在确定绝对构型中极轴的用途。

最后,以严格的经验方式比较用粉末而非单晶测定的 X 射线粉末衍射谱(Debye-Scherrer图)[56],结果发现,对映纯及其相应的外消旋体具有明显不同的谱带,但是只有当后者为外消旋化合物时才是如此。因此 X 射线粉末光谱能反映潜手性试样,如 1-月桂二棕榈精甘油三酯(图 6.14,**14**)[57]的非外消旋特征。

6.4.12　液态与界面性质

到此应该很清楚,无论何时比较两种对映纯度[从全纯(=纯对映体)到零(=外消旋体)]不同的样品,对映体系的物理和化学性质(尽管后者尚未描述)通常都是不同的。这些非常强烈地显示于固态中的差异在某种程度上也出现在其他相态。

所有关于液态对映体差异的最引人注目的描述是溶液中的 NMR 光谱。在溶液中,手性化合物的对映纯和外消旋样品通常会显示相同的 NMR 谱,但有时也会观察到化学位移的一些微小差异[58]。强自缔合化合物的非外消旋,但不是对映纯的样品,如羟胺、酰胺和羧酸(或者为纯液体或在非手性非极性溶剂的溶液中),有时也会表现出反映对映体组成的异频性(裂分信号),即使是在没有手性诱导试剂,如非外消旋手性溶剂或位移试剂的存在下[59]。

Williams、Uskokovic 及其合作者(在 1969 年)发现,二氢奎宁(图 6.15,**15**; 在 $CDCl_3$ 中大约 0.3 mol/L)的外消旋溶液显示与其旋光活性的化合物(在 100 MHz)不同的^{1}H NMR 谱图,整个谱图的化学位移均受到影响,部分拆分物的峰强度取决

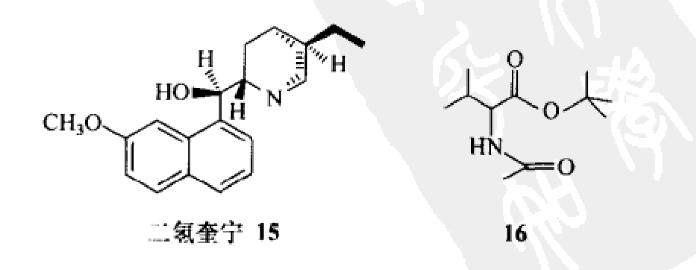


图 6.15　在 NMR 谱中显示对映体识别的化合物实例

于样品的对映纯度(外消旋体与光活性样品的谱图在高稀释度下趋于一致)。因此,无须借助手性溶剂或位移试剂便有可能推测出该混合物的对映体组成。观察到的结果是,对映体识别的表现可通过下面补充的事实得以证明:①羟基乙酰化时额外的峰消失;②用 CH_3OH 取代质子惰性溶剂会使对映纯和外消旋**15**,以及对于(+)-和(-)-**15** 形成的所有混合物产生相同的图谱,推测是由于破坏了造成此效应的氢键键合的二聚或寡聚"缔合物"。

自感异频性要求形成非对映异构的缔合物,因此只有当氢键或其他强缔合作用存在时,才能期望观察到这种不同的意外现象。在缺少能够干扰自缔合的外部影响,如高温与极性溶剂[60]时,[(-)-**15**·(-)-**15**,(+)-**15**·(+)-**15**]和[(-)**15**·(+)-**15**]二聚缔合体(以及寡聚缔合体)的时间-平均环境是不同的。异频性在快速交换的条件下发生,并且在低温和高浓度时更为有利。$\Delta\delta$ 和两个对映体的比例之间存在线性关系,这表明所形成的同手性和异手性聚合物所占的比例在此种情况下处于统计学控制[58,59]。据报道,其他化合物在 NMR 谱中也显示这类对映体识别。

在 NMR 谱中寻找显示对映体识别的溶质受到螯合的非对映"溶剂化物"观察的影响,这些溶剂化物在手性溶剂化试剂(chiral solvating agents,CSAs)与溶质间形成[61,62]。这样的溶剂化物是 NMR 谱中出现异频性的原因(6.5.3 节),同时当将 CSAs 加入到色谱流动相中时(6.5.4 节),也是可以实现高效液相色谱(HPLC)分离的原因。

就化合物**16** 而言,溶质分子间 NH…O═C 氢键(包括氨基和酯基)存在的依据可以从溶液中的 NMR 化学位移以及 IR 谱中得到。因此,对映体识别被归因于如图 6.16 所示的非对映二聚体的形成。二聚体**A** 产生自同手性相互作用[方程

图 6.16　设想的由**16** 形成的非对映二聚体

A = 同手性;**B** = 异手性

[经 A. Dobashi, N. Saito, Y. Motoyana 和 S. Hara 允许采用, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 307. 版权©1986 American Chemical Society.]

(6.1)],而二聚体 **B** 产生自异手性相互作用[方程(6.2)][58];相反,在缺少额外氢键受体位置的羧氨基化合物中,考虑到它的优势 *Z* 构象(CO 与 NH 处于反位)和典型的羧氨基化合物的官能性(10.2.1 节),不应将所观察到的对映体识别归因于环状二聚体;相反,应归因于线形氢键缔合体[63]。

如果观察到对映体识别的必备条件是生成同手性和异手性缔合体的集合,那么,与能促进这种集合的非手性试剂的反应有可能增加 NMR 谱中异频性的增长趋势。这种可能性已经通过 1,2-二醇的非外消旋手性混合物予以证明,它的对映体组成能够根据它与(非手性)二丁(Ⅳ)锡氧化物在 $CDCl_3$ 或在其他非极性溶剂中反应(图 6.17)定量转化为 dioxastannolanes[64],通过 ^{13}C NMR 光谱法来确定。在 1,2-丙二醇的情形中,对具有接近反映存在于分析物中的 *R* 及 *S* 二醇对映体组成的信号对强度的 20% 到 89% ee 的范围内的混合物,次甲基碳的异频性($\Delta\delta$)是可观察的。相似的分析用在原位形成的 dioxastannolanes(在 $CDCl_3$ 中用 Bu_2SnCl_2)上也是可能的。

R—CH(OH)—CH₂OH $\xrightarrow[-H_2O]{Bu_2SnO}$ dioxastannolane (Sn, Bu, Bu) $\underset{}{\overset{K_{平衡}}{\rightleftharpoons}}$ 二聚体 (Bu—Sn—Bu) $\rightleftharpoons$ 更高的聚合体

图 6.17　用于无手性辅助剂的手性 1,2-二醇对映纯度测定的 dioxastannolanes ($R = CH_3$, C_6H_5)的形成

[经 C. Luchinat 和 S. Roelens 允许采用, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4873. 版权©1986 American Chemical Society.]

Luchinat 和 Roelens[64]进行的"自我识别"鉴定分析显示:①不能形成异手性二聚体[杂二聚体;方程(6.2)]的体系不能产生对映体识别;②更有利于异手性二聚体,而非同手性二聚体形成的体系显示最大程度的对映体识别;③$\Delta\delta$ 值的计算必须考虑 $SS + RR \rightleftharpoons 2RS$ 过程的 $K_{平衡}$:只有在 $K = 4$ 的情形中,$\Delta\delta$ 才是对映过剩的线性函数(相应于用 1,2-丙二醇和 1-苯基-1,2-乙二醇生成的 dioxastannolane 情形中的测量值)。事实上,在统计学上值 4 被认为是:

$$SS + RR \rightleftharpoons 2RS$$

$$K = \frac{[RS]^2}{[RR][SS]} = \frac{[RS]^2}{[SS]^2} = \frac{2^2}{1^2} = 4$$

为了提高观察到对映体识别的可能性,Pasquier 和 Marty[65]把在非外消旋样品中潜在可论证的对映体识别转换成非对映异构体识别。通过利用 Horeau[66]的偶合(复制)方法(也可参阅 6.5.3 节和 7.4 节)已经实现非对映异构体的识别。

(±)-1-二苯膦基-2-丙硫醇，$(C_6H_5)_2PCH_2CH(CH_3)SH$ 与硝酸镍在溶液中反应，导致内消旋和手性非对映异构反式-Ni(SH)$_2$ 配合物混合物的形成，其组成很容易用^{31}P NMR 谱分析出来。只要反应的非对映选择性在本质上(可逆反应)是热力学的，然后它的程度{$s = ([m]/[e])_{外消旋体}$，其中[m]为非手性内消旋物种的浓度，[e]是手性(±)-配合物的浓度} 可从双官能 N(Ⅱ)与外消旋基质的反应中得到，如果没有剩余的游离(未络合的)分析物，那么对映富集的样品，丙硫醇亚膦酸酯的对映体组成可通过方程(6.5)直接计算出来：

$$\%\ ee \approx \frac{\sqrt{K^2 - s^2}}{K+1} \times 100 \tag{6.5}$$

式中：K 是产物的测量[m]/[e]比率。

二聚和寡聚物种在对体识别中的介入，甚至在水溶液中通过镧系元素离子的"纯加成"也可以证明。因此，在 $EuCl_3$(配体与 $EuCl_3$ 的比率为 3∶1 或 2∶1)存在下[67]，乳酸钠 80(S)∶20(R)混合物的甲基共振可被分辨出来。外消旋的乳酸盐在 NMR 光谱中的异频性在另一种手性(非外消旋的)配体，如(R)-(+)-苹果酸酯或(S)-(+)-柠苹酸酯存在下可以观察到；这里该识别在本质上更明显地是非对映异构的。

无论如何，不应再被认为产生自"自我识别"的异频性是例外的；通常那种认为对映体和外消旋体(或中间对映体组成的混合物)在溶液中具有相同的 NMR 谱的观点不是普遍正确的。

根据手性反应物是纯对映体还是外消旋体[12]，立体异构体识别或许也可用来解释反应速率及产物分布的差异。

Horeau 和 Guetté[61]总结了通过测量经典物理性质：表面张力、折射率、黏度等以证明溶液中的对映体识别的尝试。这些影响一律非常小，即使有的话，也几乎检测不到。然而，谨慎的实验操作与先进仪器的结合，开始显现这样的影响；例如，醇和氨基酸衍生物在溶液中的 IR 光谱，明确地给出能够将对映体与外消旋体区别开来(参阅上文)的分子间缔合(氢键二聚体和寡聚体)证据。

6.4.13　色谱法

一直以来人们假定，要想通过色谱法将对映体分离(或改变一种非外消旋样品中的对映体组成)，固定相或流动相中必须有一种是非外消旋的[13]。下面的结果清楚地表明这种假说并不普遍合理。

^{14}C 放射性标记的外消旋尼古丁在普通反相色谱柱上的高效液相色谱，如人们所预料的，在色谱图上只产生一个单峰。然而，在数量变化着的未标记的(S)-(−)-尼古丁(图 6.18，**17**)存在下，当用放射性传感检测器监测时，在色谱图上同位素标记的尼古丁显示两个放射性峰。一项相似的研究也证明，^{14}C 放射性标记

的外消旋 *N*-乙酰缬氨酸-叔-丁酯(图 6.16,**16**)用(－)-**16** 稀释时,其色谱分离(在普遍硅胶上)也产生两个峰[68]。这两个同位素标记的对映体的出峰顺序通过常用非放射性的(－)-**16** 和(＋)-**16** 的共同注射实验确定。

N-月桂酰缬氨酸叔-丁基酰胺(图 6.18,**18**)的非外消旋(但是对映不纯的)样品在硅胶上用普通非手性溶剂(己烷＋乙酸乙酯的混合物)洗脱进行色谱分离时,给出熔点不同的组分。对一个具有初始对映体组成为 L/D＝87∶13(74% ee)的试样在硅藻土 60(kieselgur 60)上的精心色谱分离,会得到一个对映纯度(46% ee)低于分析物的组分(大约为样品的 30%)。后面的组分显示是 L-对映体富集的组分(高达 97% ee);这与相对于主要对映体,外消旋体的较易洗脱相一致。

相似地,一个 65% ee 的 Wieland-Miescher 酮(图 6.18,**19**)样品在硅胶上通过色谱分级分离会产生 10 种在对映组成上明显不同的组分:初级组分具有 84% 的 ee 值,终级组分具有 51% 的 ee 值。控制实验证实了所观察到的影响并非由于样品的分解、外消旋化,或试样中、或色谱柱上的杂质。对酮**19** 进行的对映体识别的观察支持了这样一种观点:这种影响并不局限于能形成氢键的分子[69]。

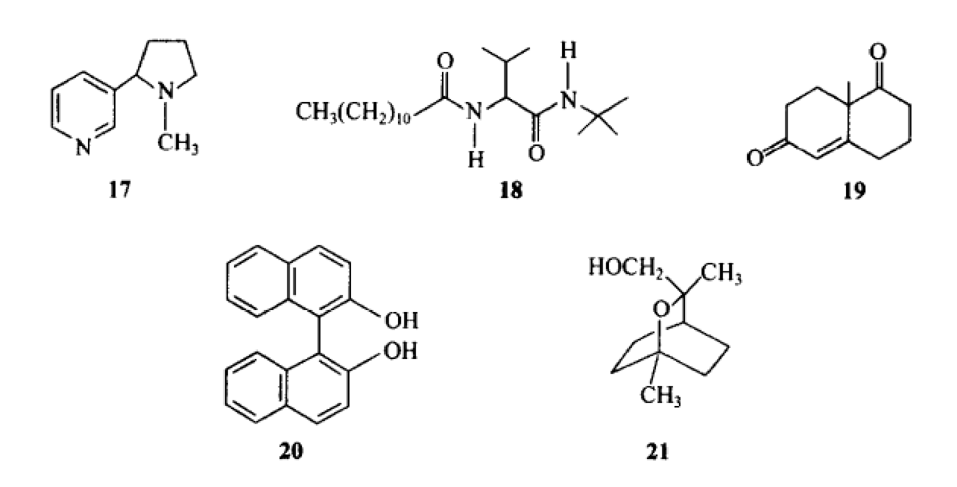


图 6.18　在非手性固定相色谱中显示对映体识别的化合物

在非外消旋连二萘酚(图 6.18,**20**)样品的色谱分析中观察到了对映富集,特别是在氨丙基硅胶(而非硅胶本身)上,最近从雌性澳洲扫帚形尾巴的负鼠尿液中分离出来的桉树脑代谢物(图 6.18,**21**)[70]也观察到同样的现象。

前面的结果已经证实,对映不纯的(但是非外消旋的)样品,包括处于原态的天然产品,在非手性固定相上以及用非手性流动相的色谱分离,会产生可观察到的对映富集组分,有时在先出来的色谱成分中,有时在后出来的成分中[71]。

将分离的原因归于在固定相表面非对映缔合物的形成与观察到的结果相符:若得到的峰分辨性良好,用旋光法测定时则会发现,一个峰含有旋光物质,而另一个峰则代表非旋光物质[72]。因此,当非外消旋样品在强键合的非手性固定相(氨

丙基硅胶)上进行色谱分离时,组分为主要的对映体和外消旋体,而非两种对映体本身。

6.4.14　质谱法

相对于其通过质谱法(MS)发现的固态外消旋体,单一固态对映体的优先汽化是建立在升华(6.4.7 节)基础上的潜在对映体富集的最早的几个证据之一。这种分离揭示了两种分子离子相对丰度的差异,它们在作为时间函数的对映体混合物的电子撞击(EI)质谱中产生,从而与同位素标记的纯对映体的质谱进行比较时也是不同的[73]。相同的效应可以在二甲基-$d_6(2S,3S)$-酒石酸酯(M_{d_6})和二甲基-$d_0(2R,3R)$-酒石酸酯(M_{d_0})的 MH^+ 峰中的非等量混合物的化学电离(CI)质谱(推测具有 CH_5^+ 离子)中观察到,这里 m/z 分别是 185 和 179[74]。

在 Fales 和 Wright[74]的研究中,另外一项有趣的结果是在检查质子化的二聚体$(2M+H)^+$峰时发现的,即$(2M_{d_6}+H)^+$与$(2M_{d_0}+H)^+$同二聚体的结合丰度大于异二聚体$(M_{d_6}+M_{d_0}+H)^+$的结合丰度。发现的不是相等强度的两个同二聚体$2(M+H)^+$峰的总和和异二聚体峰[如所期望的一个 50:50 的假-对映离子的混合物,以及如在 1:1 d_0-S+d_6-S 混合物(1:2:1 三重峰)情形中所观察到的,由此排除了电离过程中的同位素效应],取而代之的是计算强度仅为中间峰 78%的三重峰($m/z=363$,归于异二聚体)。相对于同手性离子,异手性$(2M+H)^+$离子被认为是去稳定化的。

二异丙基酒石酸的同手性与异手性的质子化二聚体离子的相对稳定性已通过 CI 质谱法(用 $C_4H_9^+$)在 $d_0-S+d_{14}-R$ 的同位素标记的假-对映体混合物上进行了测定。这个相当于 $-\Delta\Delta G\approx0.29$ kcal/mol(1.2 kJ/mol)的实际平衡常数 $K_{SS}/K_{RR}(=K_{RR}/K_{SR})\approx1.6$ 的比值,发现是一个在溶液中的强氢键键合的化合物的对映体识别的相似值[75,76]。通过傅里叶变换离子回旋共振质谱法也可得到相似的结果[77]。

6.4.15　与其他手性物质的相互作用

6.4.1 节~6.4.14 节主要介绍了产生于对映体识别的性质。然而,更应该了解的是能够反映非对映异构体识别的性质,即关于手性物质,无论是外消旋的还是对映富集的,与以一种对映体为主的(6.2 节)另一个手性物质的可逆相互作用的性质。这些相互作用是 NMR 异频性和无须将对映混合物转化为非对映体混合物就可确定其对映组成的色谱分离的原因。有关非对映异构体识别的应用将在 6.5 节中详述。在生物体系中的非对映异构体识别将在 6.4.16 节中讨论。

固态中的非对映异构体识别可以通过非对映体在熔化热、熔点、溶解热及溶解

度的明显差异来表征。例如，非对映异构的 α-甲基苄基铵及扁桃酸麻黄碱盐 R,R 或 S,S 与 R,S 之比的 $\Delta\Delta H_{熔化}$ 就大于 5 kcal/mol(≥20 kJ/mol)[78~80]。这些晶体非对映体的差异构成了经典 Pasteur 拆分以及包合物形成拆分分离的基础(7.3.1 节)。

液态中的非对映异构体识别比液态中的对映异构体识别大几个数量级[15]。以 α-甲基苄胺(b)的任一对映体在水中对每一个扁桃酸对映体(a)滴定(中和)，都会产生相同的热量($\Delta H_{中和}$)。然而，在二噁烷或二甲基亚砜(DMSO)中，在反应物(R)-a、(R)-b 和(R)-a、(S)-b 的两个非对映异构对之间的温度计滴定显示出 0.25 kcal/mol(1 kJ/mol)量级的差值。在扁桃酸对映体分别与麻黄碱和伪麻黄碱对映体(图 6.19)的反应中也得到相似的结果。非对映异构体识别也可以在对盐的溶解焓和解离焓[对于前面提及的三组盐在溶液中测量的几个过程的平均值介于 0.20 kcal/mol 和 0.70 kcal/mol(0.84~2.9 kJ/mol)之间]及 NMR 谱(在化学位移以及邻位自旋-自旋偶合常数)的测量中观察到[78,81]。

NH_2　OH　OH　OH
$HNCH_3$　$HNCH_3$　CO_2H

(R)-(+)-α-甲基苄胺　(1R,2S)-(−)-麻黄碱　(1S,2S)-(+)-伪麻黄碱　(R)-(−)-扁桃酸

图 6.19　在酸-碱反应中(液态下)显示非对映体识别的化合物

手性有机化合物的对映体之间存在溶解度差异，它很容易通过在手性固定相上对映体的色谱分离得到证实。这种对映体在保留性质上的差异很可能是它们在手性固定相上溶解度的差异所致。采取适当的高温(如在 GC 中)不会防碍这类分离。当分配过程被无数次地重复时(参阅 6.5.4 节)，甚至最温和的非对映体识别在高效色谱柱中也会被放大。非对映体识别也可以发生在单分子层中[7]。

当溶在光活性溶剂中的手性分子中含有来自强外磁场的磁核(如 ^{1}H、^{13}C 或 ^{31}P)时，由磁性核引起的不同屏蔽和去屏蔽效应也可显示溶液中的非对映异构体识别；由于这些溶剂的分子间强相互作用能力而特别选用了它们。在 6.5.3 节中描述了这类型 NMR 实验，连同对映体纯度的确定。从这类实验中(参阅第 5 章)或许还可以获得手性溶质分子的构型信息。

非对映体识别的应用使得手性化合物对映体之间的可视区分成为可能[82]。这种想法是将一个能够显示对映选择性络合(7.6 节)的手性冠醚(主体)与一生色团结合，从而可以引发颜色变化，这些颜色又是依据手性客体的绝对构型的差异而有所不同。人们已经成功地将非手性单取代苯并-18-冠-6 与胆甾醇(图 6.20)连接，从而使冠醚同时拥有了手征性和液晶性质(参阅 12.4.5 节)。

图 6.20　中间相 **A**

当把扁桃酸碱金属盐加入到如图 6.20 所示的胆甾醇中间相时，出现对映选择性络合，并伴随液晶螺距的变化。在扁桃酸钾的例子中，入射光 $\Delta\lambda_{反射}$[$\lambda_{反射}=nP$，其中 n 为平均折射率，P 为胆甾醇中间相的螺距（12.4.5 节）]的最大反射波长差达到 61 nm（对于在 $CHCl_3$ 中的扁桃酸钾与中间相 **A** 的特定比率），它随颜色的变化是可以测定的，S 对映体为蓝色，R 对映体为绿色[83]。潜藏在这一显著结果中的原理是，液晶体系（12.4.5 节）的结构可将小的非对映体识别[84]放大，而这种识别出现在由手性主体对客体的对映选择性络合中，并将这种识别转化为肉眼可以观测到的一种识别。

非对映体识别也是化学反应中出现立体选择性的原因。例如，我们考察一下 2,2-二苯基氮丙啶与次氯酸叔-丁酯的氯化作用（在 −60℃ 下），当反应在手性溶剂[含（S）-（+）-2,2,2-三氟-1-（9-蒽基）乙醇的 CH_2Cl_2] 中进行时，会产生旋光活性的 1-氯-2,2-二苯基氮丙啶（光学纯度＞29%）[方程（6.6）][85]：

$$\text{2,2-}(H_5C_6)_2\text{-aziridine (N–H)} \xrightarrow[(S)\text{-}(+)\text{-9-anthryl-}CH(OH)CF_3]{t\text{-BuOCl},\ -60℃} (R)\text{-}(-)\text{-2,2-}(H_5C_6)_2\text{-aziridine (N–Cl)} \tag{6.6}$$

造成观察到的不对称诱导的手性溶剂化试剂很显然可以无变化回收，其他的手性溶剂化试剂和其他的反应类型，如氧化，也显示出相似的性质[86~88]。对映选择性也会在固态中出现，亦即在对映纯手性主体的晶格内发生的反应中出现[89]。

6.4.16　生物性质

非对映异构体识别在生物体系中（生物认同或生物识别）尤为显著，在该体系中，它是造成某一特定基质的单个对映体，以及与其相应的纯对映体相比较的外消旋体在味道、气味或其他生理反应中有所差异的原因[6,90]。

当达到这些立体异构体与手性受体相互作用的程度时，生物识别就是非对映

异构体识别。有关生物识别的最早报道之一是 Piutti 于 1886 年在分离右旋天冬酰胺时提出的。他发现右旋天冬酰胺，$HO_2CCH(NH_2)_2CH_2CONH_2$ 具有甜味，而天然存在的左旋天冬酰胺是无味的。在 Piutti 于巴黎科学院陈述其工作之前，Pasteur 在 1886 年就提出，这种味道差异来自两种对映体与非对称的神经组织(matière nerveuse)[91]有差别的相互作用。

影响人类感官的立体化学差异相当常见，如在许多氨基酸的情形中[92,93]，但绝不是全部。例如，已经报道的某些单糖，其两种对映体实际上都有相同的甜味[94]；相反，在 *N*-天冬氨酰苯丙氨酸甲酯的四个立体异构体中，L，L-异构体(图 6.21，**22**)在市场上作为合成甜味剂(冠以天冬氨酰苯丙氨酸甲酯之名，它比蔗糖甜 100 倍以上)销售；L，D-非对映异构体却是苦味的[95]。

气味感知上的立体异构体识别已经被普遍接受[90,96,97]。手性对于香水和香味的嗅觉性质起作用也已得到证实；一对对映体的两个对映体具有显著不同的嗅觉性质[98,99]的许多例子也已经获知。香芹酮和柠檬烯对映异构体(分别为图 6.21 中的**23** 和 **24**)的实验结果就特别显著[100~102]：(*S*)-(+)-香芹酮具有藏茴香的气味，而(*R*)-(+)-香芹酮却是薄荷味的；(*R*)-(+)-柠檬烯具有橙味，而其对映体却是柠檬味的。显然，这种(立体异构体识别)差异具有商业价值。一个特例是，只有(-)-薄荷醇对映体(图 6.21，**25**；参阅 7.5.2 节)在烟草的抽吸中不仅具有清凉效应，而且还具有较低的阈限(该效应能感知的浓度阈)[103]。

在许多、但不是所有的对映异构化合物中，气味差异不但体现在气味的特性上，还体现在强弱上。因此，造成柚子香味的(+)-诺卡酮味阈(图 6.21，**26**；0.8 mg/kg)比其对映体 (600 mg/kg) 的味阈低 750 倍[98]。还有一些证据显示，就某些物质而言，嗅觉缺失症(嗅觉的丧失)可能是取决于立体化学[104]。

许多有关昆虫信息素的研究揭示出：昆虫间的“嗅觉”交流是受立体异构体识别支配的，如雌舞毒蛾引诱剂(图 6.21，**27**)(一种吉普赛蛾的性引诱剂[105])即是如此。只需要含内酯**28** (图 6.21)，即日本甲虫信息素 1%的“错”对映体，就可以明显降低生物活性[106]，而且对 sulcatol(图 6.21，**29**)，粉蠹虫(一种木材寄生虫)的集合信息素，其外消旋体活性大于每一种对映体。也就是说，对映异构体的活性是协同的[107]。在某些例子中，“错”对映体甚至是驱虫剂或起反作用[108]。

所有天然存在的手性食物和与之对映的酶之间都有“正确”的立体化学关系，这些酶催化活细胞内的多聚营养素转化为单聚组分，并且把营养素作为燃料而提供能量。立体异构体识别的观点没有在天然存在的食品的使用中体现。另外，已经发现微生物不能代谢 L-葡萄糖[94]，虽然 L-葡萄糖在甜味上与天然的 D-对映体类似[109]。利用酶不能代谢 L-糖的优势，已申请非营养甜味剂的生产(L-己糖具有与 D-己糖或蔗糖类似的甜味)专利[110]。

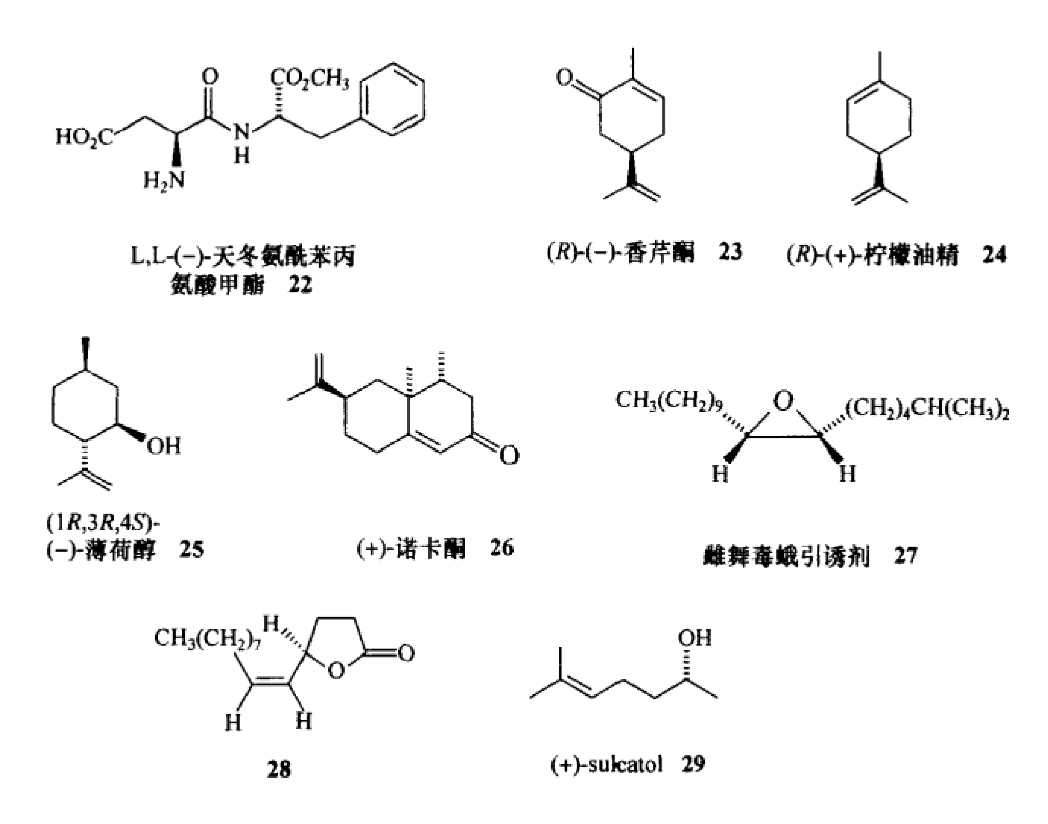


图 6.21　显示味道或气味识别的立体异构体

L-氨基酸,如赖氨酸是人类和家养禽畜的食品添加剂(在谷物中)。作此用途所需的氨基酸的量非常大,因而必须进行某些人工合成。因为只有 L-对映体是可用的,这时立体异构体识别的议题就变得非常重要;某些适用于对映纯氨基酸大规模的经济合成策略将在第 7 章中讨论。在日本,大型而专门用于此目的($>10^4$ t/a)氨基酸,如 L-赖氨酸的工业生产已经发展起来[111]。

D-氨基酸在自然界中以自由和肽键形式存在[112]。细菌与真菌的细胞壁与细胞囊含部分由“非天然”D-氨基酸构建的肽,例如,致病的炭疽杆菌囊完全由聚-D-谷氨酰胺组成[113,114]。这些微生物对人类或畜禽动物产生的有毒效应(毒性)或许是由于吞噬细胞不能消化细胞壁和细胞囊中的含有 D-氨基酸的微生物[115]。

另外,D-氨基酸氧化酶(在人体嗜中性白细胞中发现)——少有的能够加工 D-氨基酸的酶之一,在绿过氧物酶存在下有催化衍生自吸收的细菌的 D-氨基酸的氧化作用。氧化作用的副产物,H_2O_2,是一种能杀死入侵细胞的物质[116],它是其效应依赖于非对映异构体识别的特别防御机理的一个例子。

在低聚肽抗菌素,如短杆菌肽 *S* 中也发现了 D-氨基酸[117]。产生于天然 L-对映体外消旋化的 D-氨基酸,在陈年老酒[118]和加工过的食品[119]中也曾发现。在肽激素中加入 D-氨基酸所产生的效应也已经做过研究[120]。

最近,由 99 个氨基酸组成的多肽链酶,一种仅由 D-氨基酸合成的 HIV-1 蛋白

酶,已经显示只断裂D-氨基酸肽,而由L-氨基酸合成的类似酶却只能断裂L-氨基酸肽[121,122]。一种手性抑制剂的两个对映体对于相应的酶形式显示相似的特异性。该酶的D-形式显示与L-酶相等但却相反的CD谱,这与两种对映酶形式的镜像折叠是一致的(参阅12.4.6节)。

近年来,无数会议、文章和综述都强调立体异构现象,特别是手性的[123~128]药理学意义。几个因素提高了人们对此的兴趣,当今灵敏的分析方法监控手性药物和它们在生理体液中治疗浓度下代谢的对映体组成的实用性,以及合成对映纯有机化合物不断提升的设备情况均是其中的因素。1988年初,美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration,FDA)明确要求,在新药申请中要求提交有关手性物质对映体组成的信息[129]。

到现在为止,人们已很清楚,非对映异构体识别遍及医药化学与药理学领域[90,124,130~135]。这里的另外几个例子足以说明这一点。在帕金森病的化学疗法中只有(*S*)-(−)-3-(3,4-二羟苯)-丙氨酸(L-DOPA)(图6.22,**30**)是有效的。天然(−)-尼古丁(图6.22,**31**)的毒性比其右旋对映体的毒性要大得多。(−)-吗啡(图6.22,**32**),而非人工合成的(+)-对映体才具有止痛效能。

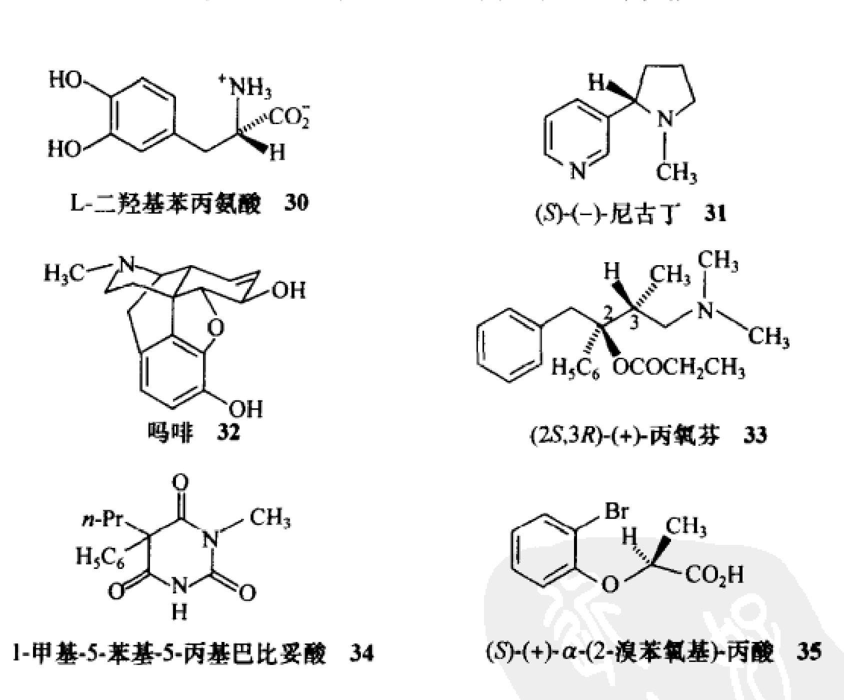


图6.22　生物识别的立体异构体

立体异构体对中更具生物活性的异构体被称为优映体(eutomer);相应的效能低的或无活性的异构体被称为劣映体(distomer)[133]。活性比(优映体:劣映体),即所谓的优/劣比,是生物活性立体选择性的度量。在手性医药试剂中,优/劣比大于100是常见的[136]。

当一种药物以外消旋体被销售和使用时[136]，绝不能认为对映体行为只能以一个具有生物活性，而另一个只是“立体化学压载物”的方式表现。以药物为例，劣映体相对于不同的活性类型而言也可以是一种优映体。普洛帕吩(图 6.22,**33**)，一种结构上与吗啡和美沙酮相关的合成化合物，即是这种现象的一个例子。其(+)-对映体是一种止痛药，而(-)-对映体是一种止咳药。两种对映体在市场上均有销售(分别销售)。巴比妥酸盐对映体，如 1-甲基-5-苯基-5-丙基巴比妥酸(图 6.22,**34**)的对映体，在中枢神经系统(CNS)中显示相反的效应。一种对映体是(有用的)镇定剂(根据剂量可以是安眠剂或麻醉剂)；另一种是(不期望的)惊厥剂[137]。

某些具有生理活性的化合物的立体异构体对的一个有趣特征是，它们的活性有能够彼此抵消的可能性[130]。α-(2-溴苯氧基)丙酮酸就是一例，它的(*S*)-(+)对映体(图 6.22,**35**)是一种植物生长促进剂(助长剂)，而(-)-对映体却起相反作用(阻长剂)[138]。另外，在某些例子中，为显示生理活性，两种对映体必须同时存在[139]。

就手性化合物而言，总体上包括四种不同类型的性质：①在一种对映体中完全具有人们所期望的生理活性，而另一个对映体本质上无作用；②对映体具有完全相同(或几乎相同)的定性和定量药理学活性；③对映体之间的活性在定性上相同，但定量上不同；④对映体的活性在定性上不同[140]。有关特定药物试剂的生理活性与两个对映体之间的可能关系类型的其他实例和总结见参考文献[132,136]。尽管立体异构体显示出高度的生物识别，但某些手性合成的药剂仍以外消旋体形式出售[135]。另外，即使已得到相应的外消旋体的专利权，对映纯药物取得的专利权的可能性正迅速地改变着这种局面[127]。一个商业优势是，对药物的专利保护被间接地延期了。

当一个具有“信使”功能的手性化合物结合到受体分子的某一(或某些)特殊位置时，它被激活，并诱导出回应，这便产生了生物识别。就手性化合物而言，其识别倾向于依据三触点相互作用模型来解释。这些模型(由 Easson 和 Stedman 于 1933 年首创[141]，也可参阅第 8 章)规定，试剂(优映体)的立体化学结合诱发的最佳识别依赖于在信使和受体分子(图 8.7)[142~144]中的三个辅助点上相互作用。此信使(劣映体)的一个立体异构体或许会与优映体受体在两个或至少一个基点上牢固结合，结果是与优映体相关的反应减弱或消失。另外，劣映体或许会与一个不同的受体结合得非常牢固(甚至比提到的优映体还好)，结果是在后一个受体中，优映体-劣映体的角色发生了逆转[135]。生物试剂与其受体的亲和力越大，它的对映选择性也就越强。这个普遍关系通常叫做 Pfeiffer 规则[145]。

生物识别的一个有趣方面是，特定生物活性对映体(优映体)在溶液中有外消旋化的可能性。(*S*)-(-)-天仙子胺 [一种抗类胆碱功能试剂；优/劣比

(－)/(＋)=200]就是一例。由于其快速的外消旋化,它以外消旋体入药[135]。抗炎剂(图 6.23,布洛芬**36**)也以外消旋体入药,因为劣映体[在体外测定为(*R*)-(－)-对映体]在体内经翻转成为优映体[(*S*)-(＋)-对映体][131,146]。

布洛芬　**36**

马拉息昂　**37**

(2*R*,3*R*)-(+)-paclobutrazol　**38**

可卡因　**39**

图 6.23　结构**36**～**39**

手性除草剂、杀虫剂和植物生长调节剂,以及广泛用于农业的化学试剂也都受到生物识别的支配。以外消旋体使用的杀虫剂马拉息昂(图 6.23,**37**)和 paclobutrazol(图 6.23,**38**)便是两例。就 paclobutrazol 而言,它的两个对映体都是生物活性的,可以用作谷物霉锈病的杀真菌剂以及植物生长调节剂(如在苹果树苗中)。然而,(2*S*,3*S*)-(－)-对映体作为生长调节剂具有更大的活性,而(2*R*,3*R*)-(＋)-对映体在杀真菌活性上是一个优映体[135];相反,在杀虫剂溴氰菊酯的八种可能的立体异构体中,只有两种,(1*R*,3*R*,α*S*)-和(1*R*,3*S*,α*S*)-非对映异构体具有杀虫活性(参阅 7.5.1 节)。

当然,生物识别并不只限于以碳原子为立体中心的化合物。四种主要的神经麻醉剂,包括沙林、塔崩及索曼,它们是潜在的化学战争试剂,都是具有通式结构为 R(R′O)P(═O)X 的含立体源磷原子的化合物。虽然这四种试剂都以外消旋体生产,但它们的对映体(在索曼中是非对映体)在抗胆碱酯酶活性和致死性上是不同的[147]。

立体异构体识别甚至具有重要的法律意义。比如,受雇于执法机关的刑事侦破化学家,在法庭上不得不为控制物质,如可卡因(图 6.23,**39**)提供鉴定的分析工作进行辩护。被告律师争辩,中枢神经系统的活性物质的鉴定,不能在"超出合理怀疑"的条件下进行,如用 TLC 或非手性旋光光谱技术不能期望区分(－)-可卡因(天然存在和具有生理活性的异构体)和(＋)-可卡因(假定无活性,显然不是控制物质)[148]。

6.4.17 自然界对映体结构均一性的起源

虽然在自然界中发现的非外消旋和对映纯化合物被认为主要是由对映选择性催化剂(如酶)催化的化学反应引起的,但后者和它们的组分,对映纯氨基酸的本源,仍困惑着我们。这个谜正是将其自身贡献给大量思索与间接实验的科学的迷人之处;然而就其最本质而言,实验几乎不曾得出过明确的结论。这个问题的部分魅力在于它关系到地球上的生命起源问题,而它又总是与对映纯化合物的起源相关联。

Bornner就此主题做过非常完整的综述,并由 Avalos 和他的合作者做了更新[149~151]。Bornner 将关于手征结构均一性本源的所有理论划分为生命的和非生命的。生命理论推测,生命在大量外消旋构建材料存在下,起源于化学进化的高级阶段。这些理论与竞争的生命形式逐渐选择了一种比其对映体能更有效地生存的对映体(L-氨基酸和 D-糖)的观念是一致的。这些理论的推论便是,生命起源以前的对映均一性并不是生命产生的先决条件。Bornner 将生命理论归类于推理的,即或许从实验不能证实的。

相反,非生命理论推测,生命是在最初的对映过剩确立之后才产生的,也就是说,在没有必需的前体分子对映形式之一的优势(虽然很小)存在下,生命过程特征化的分子(如 RNA、蛋白质及 DNA)就不会产生或进化。对映富集化学环境的"非生命"建立可以偶然地,或以确定的方式发生。与偶然假说(在任何过程中,一对对映体中任意一个产生的概率相等)一致的机理包括,conglomerate 的自发结晶(7.2节)和不对称转化的产生,即很容易外消旋化的化合物的 conglomerate 的自发结晶(7.2.4 节)。其他的偶然机理包括,在晶格的控制下,在胆甾醇(液晶)相中,手性晶体中发生的化学反应,以及在手性固体上承载,如特定构型的石英晶体上的吸附或催化。虽然偶然机理的运用相当不可靠,但 Bonner 在统计思考的基础上得出:在世界上几处的手性均一性的随机建立,随着时间的推移不可能导致其中之一处于支配地位的结论[149]。

确定机理假设,某种作用于外消旋体(或在它的形成过程中)的手性物理力是最初对映体过剩建立的原因。接着后者被放大(如通过聚合作用机理;参阅下文),直至获得对映均一性,生成的对映纯化合物被转化为我们认为是生命过程中不可或缺的分子。过去的 30 年间[151~153],旨在证实确定机理的实验努力一直是大量和卓有成效研究的主题。研究的主要机理涉及宇称的违反和物质与手性辐射的相互作用。

19 世纪 50 年代,Pasture 率先提出遍及世界的宇宙非对称力和光学活性天然产物产生的原因。在可疑实验[154]的基础上曾提出过许多错误的(即理论上不可能的)力。

1956 年，Lee 和 Yang(即华裔物理诺贝尔奖获得者李政道和杨振宁，译者注)提出，在弱相互作用(如 β 衰变)中宇称是不守恒的[155]。之后不久便有实验证实了他们的提议；Wu(即华裔物理学家吴健雄，译者注)及其合作者证明了^{60}Co 核在其衰变过程中，被发射的电子以比右手方式程度更大的左手方式纵向极化[156]。这些结果构成了宇称原理(即在空间反射下自然法则是恒定的原理)对于弱相互作用是不守恒的最初的实验证据。由于宇称原理也要求基本粒子以镜像形式存在[157]，所以宇称的违反证明了物质与反物质的量之间的不平衡[15,158]。

宇称不守恒在逻辑上必然的结果是，一个手性化合物的两个对映体具有微小不等能的预言[159]，这个预言源于一个化合物的两个对映体间的宇称-违反的中性电流相互作用。不同作者在《自然》杂志上已经对作为自然界中手性均一性的可能起源的宇称-违反能差的估计做了综述[149,160]。曾经尝试在立体选择合成中施加电场、磁场、重力场以造成对映过剩；但其结果存在很大的争议[149]。

与上面非常小而高争议性的效应相比，已观察到无数次圆偏振光(circularly polarized light，cpl，一个"真手性"的物理力)影响下的绝对不对称合成。最成功的两种实验类型是：光化学不对称合成和不对称光解。前一类型以二芳基乙烯环合成螺苯为例(图 6.24)。光学活性的六螺苯(图 6.6，**3**)，$[\alpha]^{23}_{436}-30.0$($CHCl_3$)由化合物**40** 在右圆偏振光(right circularly polarized light，rcp1)的照射下获得，而用左圆偏振光照射获得的 **3** 具有 $[\alpha]^{23}_{436}-30.5$($CHCl_3$)(ee < 大约 0.2%)[161]。Bernstein、Calvin 和 Buchardt[162,163]得到过相似的结果。在这种合成中，产物的对映纯度与转化率无关，但与圆偏振光的不同吸收率有关：$\Delta\epsilon/2\epsilon = g/2$(关于 γ 数的定义[164]，参阅 12.4.1 节；也可参阅第 13 章)。

圆偏振光
313 nm
C_6H_6
H
H
I_2
40
3

图 6.24　六螺苯的光化学不对称合成

上面提到的第二种方式为不对称光破损作用，从对映富集化合物非生命形成的角度看，它是一个更为重要的过程。不对称光破损的重要性有三个原因：①实际上该过程广泛地适用于任何一类具有生色团的外消旋有机化合物；②如果 γ 数(12.4.1 节)相对较高，且转化率是可测量时(参阅 7.5 节)，所获得的对映过剩值

可能很大,甚至可达100%;③由于所熟知的圆偏振光是由天空中浮质[149]的反射和散射而产生,所以自然界中的圆偏振光源是可供使用的。一个生物学上重要的化合物,DL-亮氨酸在右圆偏振光(212.8 nm处;此光从激光源获得)下进行不对称光解时,转化率为59%时产生2%的ee值(L-亮氨酸 >D-亮氨酸)。用左圆偏振光照射时,转化率为75%时,具有2.5%的ee值(D>L),且无外消旋化同时发生[165]。

这些确定机理的操作为手性化合物的小量对映过剩形成做了准备。若后者最终生成对映纯化合物,则必须实施放大过程。在第7章中描述了许多这样的放大过程,即自发的全拆分(7.2.4节)和不完全反应过程中的放大(7.4节)。然而,由于这些过程不是普遍的,因此人们很难断言它们是对映均一性的可能过程,而对映均一性是当今在生命体系中发现的重要生物分子的特征。

对生物分子手性均一性的起源相当关键的一组放大实验是在聚合过程中发生的。对映富集的丙氨酸 *N*-乙酸酐(图6.25,**41**,R = CH_3;L >D)的不完全聚合导致主要对映体在聚合开始时的优先合并[166]。将选择性归因于高聚合物链生长端氨基酸的构型,以及产生自与早期Wald[167]的建议相一致的 α-螺旋构象形成的协同放大作用。后者的逻辑依据让人联想起通过非外消旋的、对映纯单体的立体选择性聚合的部分等规立构聚合物的形成[168]。

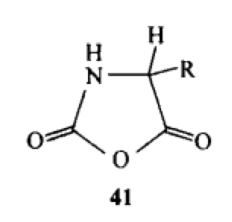


图6.25 丙氨酸 *N*-乙酸酐(R = CH_3)

在亮氨酸 *N*-羧酸酐(图6.25,**41**,R = *i*-Bu)中也发现类似的结果,但在缬氨酸(图6.25,**41**,R = *i*-Pr)中却没有,由于空间位阻,后者不能形成 α-螺旋[169,170]。随后,Blair、Dirbas和Bonner证明了对映富集也可以在多肽的部分水解过程中发生,如用聚(DL-亮氨酸)要比聚(L-亮氨酸)或聚(D-亮氨酸)水解速度快[171]。例如,对映富集在由45.4%ee的非外消旋的亮氨酸制备的聚(亮氨酸)的部分水解过程中发生,回收的肽含有54.9%ee值之多的亮氨酸。

非外消旋的聚(异丁烯酸三苯基甲基酯)的合成也与之相关,它是一个等规立构的线性聚合体,其手性旋光性质完全归因于一个优势螺旋性方向的产生(参阅6.5.4节)。后者在(-)-鹰爪豆碱(单体/引发剂≥40:1)存在下,通过丁基锂,在(非手性)的异丁烯酸三苯基甲基酯单体聚合的过程中产生。显然,在阴离子聚合引发剂中,一个手性分子(一种甚至并不嵌入聚合物的分子)是导致含有多达200个单体的聚合物分子(至少在聚合过程的初期阶段)[172]优势螺旋性取向产生的原因。

在非手性异氰酸己酯与仅有少至0.12%的非外消旋手性异氰酸酯的共聚过程中,也可以观察到由于对映偏倚放大造成的协同效应。生成的聚异氰酸酯共聚

物由 56:44 的镜像螺旋混合物组成(在 −20℃)[173]。少量手性干扰剂更富戏剧性的影响,在(*R*)-1-氘-1-己基异氰酸酯(n-C_5H_{11}CHD—NCO)的聚合过程中见到,它生成了一个具有很大旋光度值,$[\alpha]_D^{10}$ −450($CHCl_3$) 的螺旋聚合物。该旋光度值被解释为其中之一的螺旋取向的过剩,而非来自结构或构象的干扰。引起螺旋取向过剩的放大机理归因于构象平衡同位素效应,在此效应中的每氘单位能差,因此也是每聚合体残基的能量差,是非常小的[大约 1 cal/mol(大约 4 J/mol)][174~175]。

这些模型实验表明,在聚合物的合成过程中,聚合体的二级结构与对映偏倚的放大有关,而且它还可以保护在随后的部分降解过程中已经形成的聚合物的立体化学完整性。由于手性生物高分子(多聚糖类、聚核苷酸和蛋白质)对自然界中的对映均一性的保持起着重要的作用,证明聚合物中低对映富集放大作用的模型实验与自然界中对映偏倚这个更为广阔的话题的相关性,便不言而喻了[149,154]。

6.5　对映体和非对映体组成的测定

6.5.1　引言

让我们来审视一下描述手性样品对映体组成(即对映体的比例)的术语。虽然形容词"手性的"(chiral)常用来描述性地暗示样品是非外消旋的(即通常的旋光活性的)[176],但它应以概念的方式专门用于描述那些与其镜影不可重叠的(参阅 1.2 节)分子(可推广到化合物)、晶体或物体的特征。

手性化合物宏观样品的对映体组成需要有它自己描述性的形容词。术语外消旋的(racemic, 对映体的 1:1 比例组成)是一个历史悠久、意义明确,且被广泛接受的术语。注意,外消旋的和手性的是不矛盾的形容词:只有手性的物质能够生成外消旋体。很显然需要一个术语来描述如今称之为光学活性的样品组成。后一种表达与用于对映纯度测量目的,但已逐渐失去其重要性的手性旋光性质的测定联系太过密切。现在比以往更深刻地理解到对映富集(甚至是纯的)样品并不要求一定是旋光活性的(在某一特定浓度、温度、波长或特定的溶剂中,参阅 12.2 节)。在本书中,我们使用形容词非外消旋的(nonracemic)来描述对映体组成在50:50和 100:0 之间的手性化合物样品[177]。因此,即使是将一个甚至是对映纯的样品说成是非外消旋的,虽然不够严谨,却也是正确的。

一种样品的对映组成可以用无量纲的摩尔分数比(或主要对映体的摩尔百分比)来表示。事实上,这是一种用以描述所有类型的立体异构体混合物组成的最普遍方法。常用来描述这种关系的第二种和非常通用的术语是对映过剩(enantiomer excess),通常以百分比表示。后一种表达描述的是,一种对映体超出另一种对映体的量。百分比对映体过剩 ee = $100(x_R - x_S)/(x_R + x_S)$,这里 $x_R > x_S$。另一种方式是 ee = $100(2x - 1)$,其中 x 是混合物中主要对映体的摩尔分数。对于一种对映

体富集，如 80:20，$x=0.8$ 的混合物，对映过剩仅有 60%。相反的关系为 $x_R=(ee_R+100)/200$，这里的主要对映体为 R。

如此定义对映过剩是为了与旧的表述旋光纯度：$op=([\alpha]_{观察}/[\alpha]_{最大})\times100\%$ 相对应。最大或绝对旋光度值$[\alpha]_{最大}$是对映纯样品的旋光度值[178]。对于类似的表述，非对映过剩的使用，参见 Thaisrivongs 和 Seebach[179]。

虽然在 20 世纪 80 年代后期使用旋光度法测定立体异构体的组成相对于其他方法（参阅上文）已经减少，但旋光纯度这种表述却一直使用至今，即使旋光度值不是测定的基础。其实这种用法不仅是过时的，而且有时还是不恰当的，因为它源于普遍固有的对映过剩与旋光纯度在数值上是相等的这一观念[180]，而即将描述的实验研究表明，情况并非总是如此[181]。因此，在本书中我们将不会以相同的含义使用这两种描述。

表 6.3 为对映体组成的测定方法，表中给出了测量原理及实验特性。它标明是对完整的混合物进行测量，还是对原始的混合物进行预处理，也就是说，是将一种对映体的混合物定量转化成一种非对映异构体混合物，还是定量转化成另一种对映体混合物，以使它能适于特殊的分析（例如，将一种液体转化成固体混合物）。注意，只有在色谱方法中才需要将立体异构体完全分离。

目前很少有官能团不能利用表 6.3 所示的方法之一分析。即使是手性碳氢化合物（至少是其中一些）也会对这些方法中的一种或多种作出响应。方法学上的主要局限是，对映过剩值很低（低于大约 2%）或者很高（高于大约 98%）时，仍然很难精确地测量，也就是说，在不同的实验室中重现性不好。

使用方法的选择取决于各种因素，而不只是所需仪器设备的便利性及可获性。而且，在选择使用方法时，有必要考虑测量的目的。在监测拆分的进度时，通常不需要很精确的分析。

在分析之前必须非常谨慎地考虑到不能改变混合物的对映体组成，否则检测结果是无效的。化学纯化，如在反应混合物后处理中，包括洗涤、固体的结晶或升华都会改变混合物的对映体比例。甚至在非手性固定相上的部分拆分的手性试样的色谱分析中，即使特别谨慎地操作，也就是当分析个别非常小的组分时，有时也会改变其对映体组成（6.4.13 节）。根据 6.4 节中所概述的原理，这种可能性是会发生的。

公平地讲，对映体组成的测定，无论是光谱法、色谱法还是其他技术，没有一种方法是普遍适用的。需要做这类分析的每种新情况都必须分别检测，而且在选择方法时要根据手性分析物的结构、当时的技术状态、区域资源和经验，以及测定时要达到的精确度等做出决定。有一部完整的手册可对一些更为人熟知及

最有用的方法进行全面纵览[88]。涉及个别方法的综述将在下面适当的章节中提到。

表 6.3　对映体组成的测定方法

测量原理	测量本质	处理[1)]	检测物种[2)]
1. 手性旋光	A. α, ϕ 或 $\Delta\varepsilon$	I[3)]	E 或 D
	B. 发射圆极化	I	E
2. 非对映异位性(外部比较)(参阅第 8 章)	A. 非手性溶剂中非对映异构体的 NMR[4)]	Der	D
	B. 手性溶剂(手性溶剂化试剂)中的 NMR	I	E
	C. 使用手性位移试剂的 NMR	I	E
3. 非对映异构相互作用(分离)	A. 在非对映选择性固定相上的色谱法		
	i. GC	Der	D
	ii HPLC	Der	D
	iii. 用手性溶剂的 HPLC	I	E
	iv. TLC	Der	D
	B. 在对映选择性固定相上的色谱法	I	E
	i. GC		
	ii HPLC		
	iii. TLC		
	C. 以对映选择性承载电解液的电泳	I	E
4. 动力学	产物组成	I 或 Der	E 或 D
5. 酶特异性	定量酶-催化反应	I	E
6. 熔化性质	差异扫描热量测定法	I 或 Der	E 或 D
7. 同位素稀释	同位素分析	I[5)]	E
8. 电位测定法	电化学电池的电势	I	E

1) I = 完整混合物；Der = 对非对映衍生物的分析。
2) E = 原始对映体混合物；D = 由将被检测的对映体制备的非对映体混合物。
3) 或许要使用非手性的发色团试剂制备的衍生物。
4) 也在固态的 NMR。
5) 此方法要求在稀释步骤之后重新分离样品。

6.5.2　手性旋光方法

手性旋光方法，包括在单波长下典型的旋光度的测定，能很快地提供结果(光学纯度)，但这些信息常常不太精确，也不一定非常准确。旋光度测定对于估测对映体组成是一种传统的方法；它需要了解被检测纯化合物的比旋光度值或摩尔旋光度值的相关知识，$op = 100[\alpha]/[\alpha]_{最大}\%$。已发现早期使用这种方法测得的大

量实例的对映体组成是不正确的。产生这些错误的主要原因是因为,用于测定$[\alpha]_{最大}$的试样已完全拆分的假设是错误的[182],或检测试样中包含有溶剂残留物或其他杂质。

我们也必须牢记,旋光度值及由此产生的旋光纯度测定会受到许多变量的影响:使用光的波长、是否使用溶剂、在旋光测定中所使用溶剂的性质、溶液的浓度[即使这个变量在比旋光度的计算中已被考虑进去,方程(1.1)和12.5.1节]、温度和杂质的存在;在第12章中我们将详细分析这些变量的影响。这是长长的一列会潜在地改变将要与$[\alpha]_{最大}$比较的比旋光度值的变量。$[\alpha]_{最大}$,不管是直接还是间接计算获得,它都有可能在另一个实验室和在没有充分详细说明的条件下测定;最佳结果是,用以对照的旋光度值理所当然地应该在与之完全相同的条件下测定(也可参阅1.3节)。在大多数情况下这是不切实际的,因为这一点很难做到,而且由于旋光测定的精确度一般不会好于1%～2%,所以在多数情况下,旋光纯度只能给出混合物对映体组成的一个粗略估计。有关旋光测定法的新发展将在12.5.1节中述及。

苯乙烯的不对称加氢甲酰基化产生旋光的2-苯基-丙醛,其旋光纯度大约为95%(最大),该值是通过将纯产物在苯中测定的旋光度值$[\alpha]_D^{21}+224.8$(c 1.5～20),与早期报道[183]的最大比旋光度值$[\alpha]_D^{25}+238$(纯)比较而得出。在所有的测量中都使用一个固定对映体组成(op 68%)(参阅第5页关于c的单位)的样品时,随后的旋光纯度的重新测定显示出产物的比旋光度值在苯中测定和在没有溶剂(纯)下测定有很大的差异,而且$[\alpha]_D^{21}+214.7$(c 1.5,苯)相对于$[\alpha]_D^{21}+182.2$(c 46.4,苯)显示出浓度效应。注意,随着浓度的下降,比旋光度实质性地增长。因此,前面描述的所得出的产物的真实旋光纯度需要重新计算:op大约为73%,而不是95%[184]。

浓度效应是由于缔合现象所致,它与存在的官能团及所使用的溶剂密切相关。当极性分子(特别是醇和羧酸)在非极性溶剂中测量时尤为显著。多官能团分子,如二醇和醇酸也容易表现浓度效应,因为在没有多少溶剂分子存在时,分子内聚合体会让位于分子间聚合体。

这些数据表明,所测旋光纯度在数值上并不总与对映过剩相等。迄今所讨论的差异依然存在,因为被比较的这两个比旋光度没有在严格相同的条件下测定。然而,还有另外一个对映过剩与旋光纯度不等价的可能来源,即组成介于50%～50%和100%的对映体混合物中的对映体识别。这种识别会削弱旋光纯度测定的基础,即比旋光度值具有严格加合性的假设。

对映体与旋光纯度的非等价是Horeau在α-乙基-α-甲基丁二酸(图6.26,**42A**)中首先观察到的[181]。对于纯酸有$[\alpha]_D^{22}+4.4$(c 15,$CHCl_3$),这样Horeau对于75∶25的对映体混合物(ee=50%)便计算出$[\alpha]_D^{22}+2.2$。然而,他观察到的却

是$[\alpha]_D^{22}+1.6$(c 15,$CHCl_3$),相当于 op 为 36%。这种效应只有在弱极性溶剂(CH_2Cl_2、$CHCl_3$ 和 C_6H_6)中才能观察到;在极性溶剂(乙醇、吡啶、二甘醇二甲醚、乙腈)中发现对映过剩与旋光纯度的差异消失。也已证明结构上相关的 α-异丙基-α-甲基丁二酸(图 6.26,**42B**)显示 Horeau 效应,因为比旋光度与对映纯度之间缺乏线性关系这一事实已渐为人知。对于一个测量值为$[\alpha]_D^{22}+7.3$(c 0.8,$CHCl_3$)的对映纯试样甚至显示更大的偏差;由此计算出它的对映纯度大约为 25% 的样品的旋光度值:$[\alpha]_D^{22}+17$。这个偏差等于 118%[16,61]。

线性偏离受到诸如测比旋光度值的波长和浓度(注意,对映纯酸**42A** 在氯仿中其旋光度值对浓度有很强的依赖性,在 c 6.3 的氯仿中$[\alpha]_D^{22}$ 为零)等因素的影响。样品的对映过剩越小,这种效应越重要;ee 值在接近 100% 和趋近于零时,此效应消失。Horeau 效应的一个有力证明是,酸**42A** 的纯 *R* 对映体在 c 为 7.5 时是右旋的,$[\alpha]_D^{22}$ 为 0.6,而在同一浓度下,75:25 的对映混合物是左旋的,$[\alpha]_D^{22}-1.5$[61]。对于**43** (图 6.26),所观察到的 Horeau 效应也显示了对温度的依赖性[185]。

$HO_2C—CH_2—C(R)(R')—CO_2H$

42　A: R = Et ; R′ = CH_3
　　B: R = *i*-Pr ; R′ = CH_3

43

图 6.26　显示 Horeau 效应的化合物

Horeau 效应在其他共价有机化合物中似乎没有观察到。在那些甚至是水溶液(在钼酸铵[186]存在下的扁桃酸和酒石酸二价铜与酒石酸钾的混合物[187])形成的离子型配合物中也观察到这种效应。

6.5.3　基于非对映异位性的 NMR 方法

6.5.3.1　非对映异构体的 NMR 和手性衍生化试剂

NMR 技术首次应用于对映组成的测定是对共价非对映体混合物的分析[188~192]。以手性醇和胺与旋光活性的酸的衍生化为例说明该方法。

在 Raban 与 Mislow 的开拓性工作中[193,194],醇和胺通过与手性衍生化试剂(chiral derivatizing agent, CDA)(*R*)-(−)-*O*-甲基扁桃酰氯(图 6.27,**44** 的酰氯)反应,分别转化成酯和酰胺[方程(6.7)][195,196]:

$$H_5C_6-C(H)(NH_2)-CH_3\ (R,S) + H_5C_6CH(OCH_3)COCl\ (R) \longrightarrow H_5C_6CH(OCH_3)CO-NH-CH(CH_3)C_6H_5\ (R,S) + H_5C_6CH(OCH_3)CO-NH-CH(C_6H_5)CH_3\ (R,R) \quad (6.7)$$

[对于(－)-薄荷醇乙酸(图 6.27, **45**)在这些测定中的运用，参见 Galpin 和 Huitric[197]与 Cochran 和 Huitric[198]]。Raban 和 Mislow 指出，在 CDA 中具有易于鉴别的非对映异位核的优势，在某些场合中，它或许可用作拆分试剂(参阅第 7 章对后者的应用)，也可以通过 NMR 波谱法用于监控拆分[180]。如果源于分析物中非对映体部分所提供的 NMR 共振信号对于精确积分不够尖锐及分辨率不够好的话，那么由 CDA 提供的非对映异位核，如薄荷乙酸酯或薄荷乙酰胺中的异丙基 CH_3 基团或侧链乙酸酯的 CH_2 基团都可用于此目的。

随后不断取得的发展，部分地是由于观察到某些 *O*-扁桃酸甲酯和 *O*-扁桃酸甲酰胺衍生物易受到连于羰基 α 氢的差向异构化。这个因素导出不正确的低对映体组成值[199]。α-甲氧基-α-三氟甲基苯基乙酸，Mosher 试剂(MTPA 试剂，图 6.27,**46**)就是为了避免这个问题，即消去 CDA 中的一个 α-氢原子[200]而设计的。同时，经由 CF_3 基团加入氟，使得利用^{19}F NMR 波谱法对酯和胺类衍生物进行分析成为可能。由于发现^{19}F NMR 谱很少产生重叠峰，所以它会简化分析过程；比起^{1}H NMR 中的可比峰它们的分离更好(^{19}F NMR 中的化学位移离差要比^{1}H NMR 中大)，峰数更少[201]。

将这些非对映体衍生物平行应用于通过 GC(参阅 6.5.4 节)进行的对映体组成的测定，带来其他 CDAs 包括 MMPA(图 6.27,**47**)[202]的发展。以相似的方式，利用^{31}P NMR 波谱法将 Anderson-Shapiro 试剂(图 6.27,**48**)应用于伯醇和仲醇的非外消旋试样的分析是简单的，因为磷酯混合物光谱中没有干扰谱带[203]。由于母体乙二醇部分具有 C_2 对称轴，使得磷原子是非立体源中心，所以不管 P 键形成的机理是保持还是翻转，某一特定对映体分析物与**48** 的衍生化只能生成一个非对映异构体。联萘磷酸酯**49** (图 6.27)是一个 C_2 对称试剂，它对于手性醇是有用的 CDA[204,205]。最近，一种 C_2 对称的 diazaphospholidine(图 6.27,**50**)已经显示，即使在其他官能团存在下，它对于很大范围的醇与硫醇的对映纯度测定都是一种强有力和容易使用的 CDA[206]。

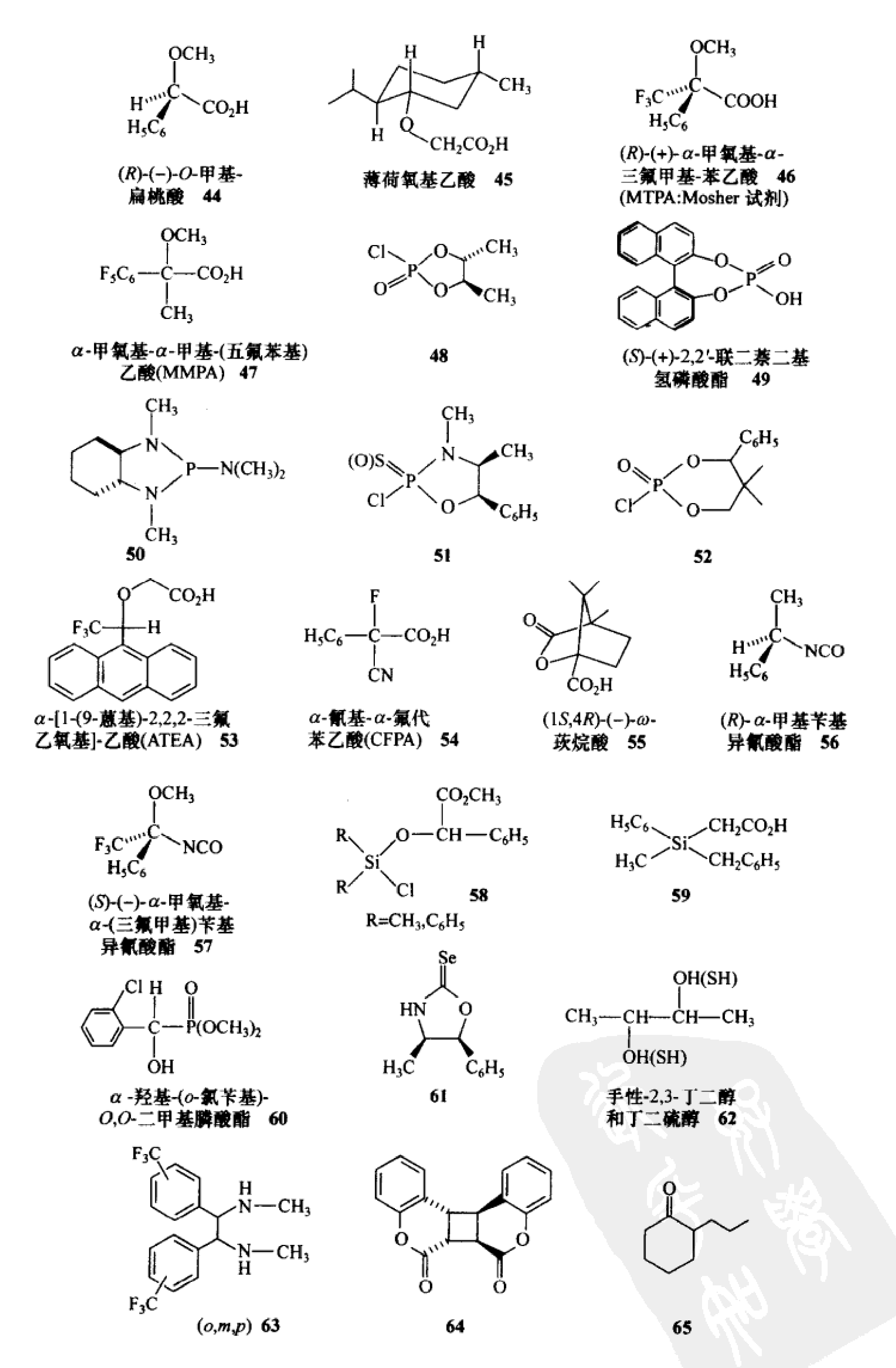


图 6.27　用于非对映异构体 NMR 分析的手性衍生化试剂

在醇类和胺类对映纯度的测定中，由(－)-麻黄碱衍生的几个 1,3,2-oxazaphospholidine 硫化物和氧化物(图 6.27,**51**)被用作 CDAs[205]。与前面 C_2 对称的 CDA 相比，这里的 P 原子是手性的，根据反应机理，一个对映纯的醇可以生成一种以上的非对映磷酯。事实上，在导致立体化学完整性消失的**51**(特别是在吡啶存在下)的反应中，也已观察到混合机理，这降低了该 CDA 的实用性[207]。一种 1,3,2-dioxaphosphorinane 氧化物(图 6.27,**52**)[208]对于胺类对映体组成的测定来说是一种优良的 CDA，虽然它也面临同样的问题。

Dale 和 Mosher[199,209]提出，从对映底物分子产生的两个非对映异构体之间观察到的波谱异频性(化学位移差，$\Delta\delta$)取决于 CDA 中芳环的各向异性增强的空间和电子非键相互作用的结合。这些相互作用趋向于渗透至对于两个非对映异构体相当不同的构象中。结果，在两个非立体异构体的这些构象中，被选择的核显示出明显的化学位移差。

另一进展是将 ATEA 试剂(图 6.27,**53**)应用于胺、醇和硫醇的对映体组成测定[210]。这一 CDA 的设计建立在，构象上越刚性的非对映异构体将产生越大的异频性的假设基础上。更准确地讲，所观察到的异频性是存在于非对映异构体混合物中所有构象引起的效应的权重平均值，包括那些显示和不显示化学位移非等价的构象。构象流动性的减少会提高前者的比例(参阅下文关于产生这种结果的另一种说法)。

为了使酰胺(或其他非对映异构体)混合物的分析能准确地反映底物的对映体组成，最关键的是反应必须完全。CFPA 试剂，α-氰基-α-氟代苯乙酸(图 6.27,**54**)，最近被建议用作替代 CDA 的一种广泛使用的 MTPA 试剂(参阅上文)，特别是用于那些有位阻的底物，如 3,3-二甲基-2-丁醇，它与氯化 MTPA 的反应相对较慢，而且在既定条件下反应可能不完全[211]。在迄今试验过的例子中，在^{19}F 谱和^{1}H NMR 谱中[212]，也发现由 CFPA 试剂制备的非对映异构体，比起相应的 MTPA 非立体异构体具有更大的 $\Delta\delta$ 值。此外，在反应过程中，反应参与物未必一定要倾向于外消旋化，平衡或非对映体比率的变化也没有必要随着反应的进行而发生。

这种方法的一个主要限制是，非外消旋的 CDA 必须是对映纯的(参阅 6.5.4 节中的理由)；在使用试剂之前进行检查是明智的，如可以将试剂与一种已知对映纯的底物结合，从而确定只有一种非对映异构体产物生成。尽管相对于某些其他分析方法这是个不利因素，但利用 NMR 法进行非对映异构体的分析还是非常普遍的。此外，利用 CDA 与分析物的外消旋样品反应总是可以用来确认这种方法(通过观察异手性信号)的有效性。如果得不到外消旋体(如在天然产物的情形中)，那么此方法的有效性可以通过分析物与对映纯的 CDA 反应获得的衍生物的分析来确认。(1S,4R)-(－)-ω-莰烷酸便是这样一例[213~215]。

人们或许可以采用两种其他的增加非对映异构体间的异频性方法：溶剂效应

和加入非手性位移试剂。代替在 CCl_4 和 $CDCl_3$ 中的 NMR 波谱测定,在苯(或吡啶、三氯甲苯及卤素取代的芳烃[216])中通常会提高有利于构型归属的峰的分离(芳烃溶剂诱导位移,aromatic sovlent-induced shifts, ASISs)。提高的分辨率有可能会简化非对映异构体混合物的定量分析[217,218]。

上面提到的第二种增加异频性的方法是非手性位移试剂技术的应用[190]。例如,往手性 α-氘代伯醇的莰烷酯中加入 $Eu(dpm)_3$(其中 dpm 为二叔戊酰甲烷;参见图 6.31),造成非对映异位的 α-亚甲基质子间产生 0.5 ppm 的化学位移差[214,219]。Merckx[220]提供了一个在 ^{19}F 谱中增强异频性的例子。已经认定:非手性镧系元素位移试剂[如 $Eu(fod)_3$;图 6.31],通过减小非对映异构衍生物内的构象流动性来增强特殊峰的分离($\Delta\delta$),如在 MTPA 酯中的 MPTA 片段(图 6.27, **46**)的 OCH_3 峰[221]。

最有用的 CDA 试剂的结构示于图 6.27。除了已经提到过的 CDA 外,异氰酸-α-甲苄酯 **56** 通过形成非对映异构脲[222,223],也已经用于手性胺的定量分析; **57**[224]是与之相似的试剂。手性甲硅烷基试剂**58** 已用于手性醇类的分析[225]。嵌入一个立体源硅原子的另一种甲硅烷基试剂(**59**)已被用作醇和胺类[226,227]的 CDA。由**59** 制备的非对映异构酯或酰胺,一般在不会受其他信号干扰的 ^1H NMR 谱的 $Si\text{-}CH_3$ 区域产生信号,从而简化图谱解析。

手性羧酸常与旋光活性的 α-甲苄胺(图 6.19)[228~230]反应生成酰胺而被分析。人们建议化合物**60** 用作羧酸对映体组成测定试剂[231]。2-氯丙酸已经用于氨基酸的对映纯度分析[232]。最近,一种硒试剂——噁唑烷-2-硒酮**61**(图 6.27)具有很高的 ^{77}Se 化学位移灵敏度,已经显示是羧酸对映纯度测定的一种有用试剂,即使当带有立体中心的后者远离羧基时也是如此[233]。

酮已经通过 ^{13}C NMR 进行分析,它是先使酮与苏式-2,3-丁二醇或苏式-2,3-丁二硫醇(图 6.27,**62**)作用转化为非对映异构的缩酮或硫缩酮[234~236],而醛是与试剂**63** 作用转化为咪唑烷[237]。后三种 CDAs 都有 C_2 轴(也可参见图 6.27 中的 **64**,胺类分析中一种有用的 CDA)[238]。在没有这种对称元素时,在衍生物的形成过程中将会产生另外一个立体源中心(因此,将产生多于两个的非对映异构体),除非酮本身有一 C_2 轴。相反的过程已被用于与旋光活性的 2-丙基环己酮(图 6.27, **65**)作用形成缩酮的二乙醇的分析中[239]。

虽然迄今所描述的 CDA 形成的都是共价衍生物,但正是 Horeau 和 Guetté[240] 及 Guetté 等[186]观察到,离子衍生物也可以用作对映体组成测定的探针。有关非对映异构盐,即在手性抗衡离子存在下,手性离子在 NMR 谱中非等价的引入,在图 6.28 中给以说明。

当外消旋酸和碱结合形成非对映异构的盐混合物时,溶液中的每个离子被两种对映抗衡离子包围。由于离子在 NMR 时间标度内快速地变换其结合体,基团

的化学位移差被平均化，四种盐的混合物[两组对映体对；参见图 6.28(a)]表现的就像它只具有一种单一的物质。然而，当抗衡离子之一仅以一种对映体形式存在时，如在外消旋-2-氯丙酸与(+)-α-甲苄胺的拆分中，便可获得非对映离子对[图 6.28(b)]，并且保留下来，而不必考虑抗衡离子的交换速率。人们或许会认为，仅以一种对映体形式存在的胺[产生于例子中的(+)-胺，图 6.28(b)]可用作手性溶剂化试剂(CSA)。非对映异构离子对产生的异频性，为经由非对映异构盐而进行的拆分过程中的对映体组成测定提供了一种非常简便的方法。同样的考虑与所列举的限制对 CSA 也适用(6.5.3 节)；对于温度、浓度及化学计量的影响，参见 Fulwood 和 Parker[241]。

H, Cl, H_3C, CO_2^-	H, CH_3, $H_3\overset{+}{N}$, C_6H_5	
+	+	对$_1$
−	−	
−	+	对$_2$
+	−	

(a)

拆分中获得的盐

+	+	对$_3$
−	+	

(b)

图 6.28　在非对映异构盐中的核磁共振非等价性

最后，Feringa、Smaardijk 和 Wynberg[231,242]强调了"复制"方法(7.4 节)作为一种分析技术在测定醇类对映体组成中的作用。这种方法避免了对非外消旋手性试剂的需求。以醇类，如 2-辛醇为例，它与 PCl_3 反应可以定量转化为非对映异构的 O,O-二烷基磷酸酯[方程(6.8)和(6.9)]混合物，它们的比值必定直接与底物中的对映体成正比关系。这些外消旋体通过 ^{31}P NMR 分析，对外消旋 2-辛醇只产生三组峰，其比例为 2∶1∶1，而对映纯(S)-(−)-2-辛醇只显示一组峰(是 S,S 非对映异构体产生的峰)。

$$3ROH + PCl_3 \xrightarrow[-HCl]{20℃} P(OR)_3 \xrightarrow{HCl} HP(=O)(OR)_2 + RCl \qquad (6.8)$$

$$\underset{R,S}{H_{13}C_6CH(OH)CH_3} \xrightarrow[\text{吡啶}]{PCl_3} \quad \text{H–P(=O)[O–CH(CH}_3\text{)C}_6\text{H}_{13}]_2 \qquad (6.9)$$

RR.SS (±对)	RS^1 内消旋	RS^2 内消旋
上：C_6H_{13}, H—C—CH_3, O; H—P=O; 下：O, H_3C—C—H, C_6H_{13}	上：C_6H_{13}, H—C—CH_3, O; H—P=O; 下：O, H—C—CH_3, C_6H_{13}	上：C_6H_{13}, H—C—CH_3, O; O=P—H; 下：O, H—C—CH_3, C_6H_{13}

6.5.3.2 在手性溶剂和手性溶剂化试剂中的NMR

根据在NMR波谱法中借助非外消旋手性溶剂所造成的异频性的预测[193]，Pirkle通过记录外消旋2,2,2-三氟-1-苯基乙醇，TFPE(图6.29,**66**)在(−)-α-甲苄胺(PEA,图6.29)[243]中的^{19}F NMR波谱立即证实了区分对映体的可能性。两个对映体的三氟甲基基团是不等价的，其化学位移差为2 Hz(在56 MHz处)。同年，Burlingame和Pirkle发现，这种非等价性也可以显示在^{1}H谱中[244]。当测定是在非外消旋溶剂中进行时，一种化合物的两个对映体会显示不同的NMR谱，这一现象是非对映异构体识别(6.2节)最直接的表现形式之一。这并不一定要使用手性溶剂；在非手性溶剂中的非外消旋CSA(即，至少在某种程度上与底物络合的一种手性溶剂)是常用的替代品(参阅下文)。Pirkle与Hoover[245]、Weisman[60]、Parker[191]均对手性溶剂化试剂在对映体组成测定中的应用做过综述。

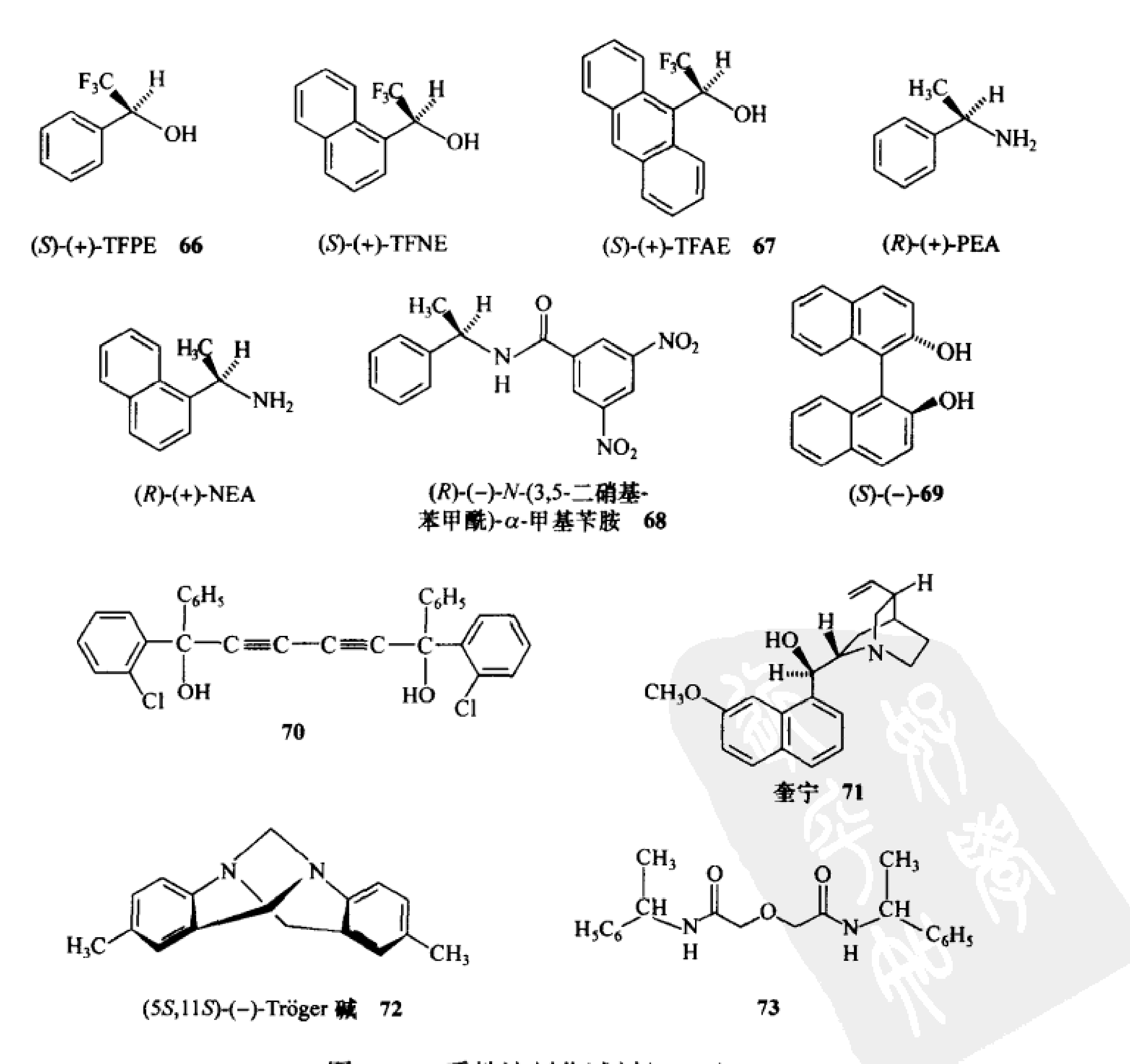


图6.29 手性溶剂化试剂(CSAs)

图 6.29 中所示的是使用频率最高的 CSA 结构。各种非常广泛的溶质(醇类、胺类、氨基酸类、酮类、羧酸类、内酯类、醚类、oxaziridines、亚砜类、胺以及磷化氢的氧化物),在用于对映体纯度测定的 CSA 存在下,已用 NMR 波谱法做过分析。对映纯 2,2,2-三氟-1-(2-蒽基)-乙醇,TFAE(**67**)是对映体组成测定中使用最为广泛的一种 CAS[246],例如,内酯类[247]。化合物**68** 已用于手性甲基亚砜[248,249]和磷化氢氧化物[250]的分析。早期建立在羧酸与亚砜[251]的强络合基础上的一项发现,手性亚砜(包括假对称二烷基亚砜)的对映组成测定已通过用(*S*)-(+)-*O*-甲基扁桃酸(图 6.27,**44**)实现[252]。

化合物**69**、**70**[253,254]、**71**(奎宁)[255]和 Tröger 碱(**72**)[256]是最新引入的 CSA,后两者用于醇类分析。化合物**73**,一种二羧酰胺 CSA,已被用于酰胺,自然也包括它们的前体物胺与酸的对映体组成测定[257]。奎宁,由于它的易得性和低成本[258],作为 CSA[也可用于联萘衍生物和 *N*-(3,5-二硝基苯甲酰)-*β*-羟基-*β*-苯乙胺的分析]的应用很值得关注。*β*- 和 *γ*-环糊精(7.3.3 节)作为在水中的胺盐(如心得安盐酸盐)的对映组成测定中的 CDA 用途已做过描述[259]。由环糊精产生的光谱非等价可归因于在溶液中非对映包合物的形成(7.3.3 节)。

正是 Mislow 和 Raban[193]于 1965 年最先认识到,手性溶质分子与手性非外消旋环境的相互作用,将原先特殊核的对映异位关系变为非对映异位关系(两者进行内部与外部的比较;参阅第 8 章)。核的磁环境差异是由在 NMR 时间标度内[方程(6.10)与方程(6.11),这里(*R*)-A 和(*S*)-A 代表底物(分析物)的对映体,(*R*)-X 代表手性溶剂化或手性位移试剂]迅速形成和离解的非对映异构溶剂化物造成的。这样观察到的 NMR 位移是溶剂化[方程(6.10)和方程(6.11)的右端]和未溶剂化物种[方程(6.10)和方程(6.11)的左端]的平均化学位移值,因为尽管后者对于对映体的位移值是相同的,但前者不同,其平均值也是如此。

$$(R)\text{-A} + (R)\text{-X} \xrightleftharpoons{K_{RR}} (R)\text{-A}\cdot(R)\text{-X} \qquad (6.10)$$

$$(S)\text{-A} + (R)\text{-X} \xrightleftharpoons{K_{SR}} (S)\text{-A}\cdot(R)\text{-X} \qquad (6.11)$$

为什么在 CSA 存在下在方程(6.10)和(6.11)中发生的平衡会产生不同的位移信号?这里有两个原因:①内因:(*R*)-A(*R*)-X 和(*S*)-A(*R*)-X 是非对映异构体,因此,至少在原理上,它们具有不同的化学位移。当然,(*R*)-A 和(*S*)-A 是一对对映体,具有相同的化学位移,因此快速平衡的存在减小了所观察到的位移差(通过平均化),但却不能使之消失。②非对映异构的溶剂化物的不同稳定性:$K_{RR} \neq K_{SR}$,由于两个方程右端的物种是非对映异构体,因而其稳定性或许不同[相反,在方程(6.10)和(6.11)左端的物种具有相同的稳定性]。因此对于两个对映体的络合作用可能会不同;在其他性质都相同的情况下,络合越好的对映体,经由 CSA 或镧系元素位移试剂(LSR)就有可能呈现越大的化学位移变化。然而,不

同程度的络合作用并非是造成两个对映体间位移差的唯一原因。解释①也是很有意义的；它是依据在一个分子内对映异位核的化学位移差的观察而得出（利用CSA或LSA；也可参阅第288页）。不同的溶剂化作用或络合作用在这里没有起作用。

可观测到的化学位移差（$\Delta\Delta\delta$）随波谱仪频率而变化，但其典型值非常小（在100 MHz的^{1}H NMR上为0～10Hz）。需要尖锐和分辨率好的信号，尤其是对于定量工作。用几种方式可以克服小位移差带来的不便和局限：一种是提高波谱仪的频率；另一种是降低温度，从而提高溶剂化物的形成；然而，这种方法会受到溶解度的限制。NMR谱非等价性的大小也可通过加入非手性位移试剂来提高，如$Eu(fod)_3$（图6.31，143页）（混合的CSA-位移试剂体系）[260]。在这种加入非手性位移试剂上观察到的效应被解释为溶质-CSA溶剂化物[261]差异化的稳定性；在某些情况下，位移试剂分子能够从最不稳定的溶剂化物中优先取代出溶质分子[262]。也可观察到增强效应，特别是在分析物与镧系元素结合的情形中，而不理会CAS的存在，如**68**（图6.29），它们自身的缔合较弱，即使有的话，也是与镧系离子的结合[263]。当环糊精作CSA时，也可以观察到这种增强效应(参阅上文)。

通常，包括瞬时非对映异构体或动力学非对映异构体体系（离子对、电荷转移络合物、溶剂化物和与位移试剂形成的络合物）的分析方法并不要求手性检测试剂（溶剂、位移试剂或固定相；6.5.4节）是对映纯的，在这种体系中非对映配对物及对映体底物经历快速交换。当试剂并非完全对映纯时，观察到的异频性或分离只是被削弱而已。当使用外消旋的CSA时，由于溶剂化物形成的快速统计平均化，化学位移差完全消失[13,264]。

在CSA存在下的分析也被用于绝对构型的归属。对于溶解在一个特定CSA中的化合物的一个对映体，后一个应用是从化学位移不等价性（信号的高场与低场位移之比）的方向与该对映体的构型相关联的可能性中得出的。这种构型相关依赖于详细说明溶质和溶剂（例如，参见图6.30）间可能的相互作用的种类和数目的模型的应用；这种相关受到所有这些模型推理判断的限制（参阅第5章）。

二元溶质模型[245]要求CSA与溶质分子具有互补官能度，以使其形成似-螯合溶剂化物（图6.30）。在适当的溶质（如胺）中，溶质中的两个碱性位点（B_1和B_2）与CSA中的酸性位点同时发生相互作用。这种作用是TFPE和TFAE（图6.29，分别为**66**和**67**）被广泛应用的原因，因为它们的酸性羟基与甲基氢原子都可能参与氢键的形成。芳环作为各向异性位移微扰剂（强化剂），为CSA与溶质间相互作用提供了第三个位点。在B_1位和B_2位之间的大小差异不是最关键的。在100 MHz，RS溶剂化物（图6.30）中的CH_3质子被移向低场（2.8 Hz），而甲基氢原子以及该溶剂化物中的CH_3'（酯）基团，分别被移向高场（至2.3 Hz和1.3 Hz）[246]。

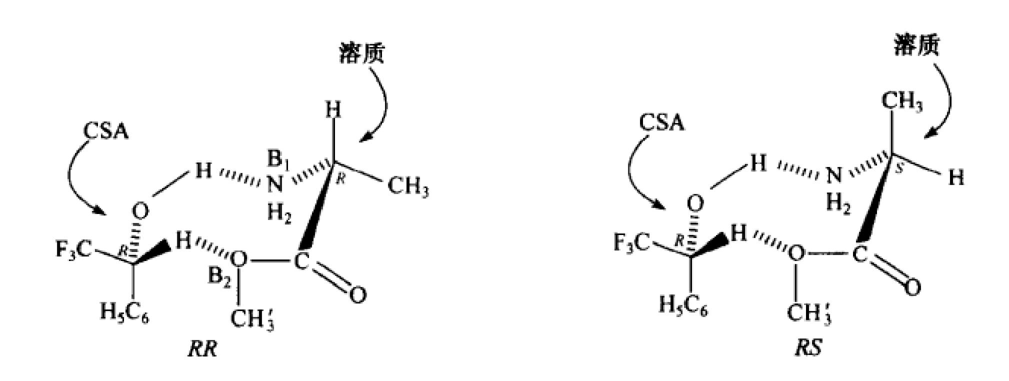


图 6.30　非对映异构溶剂化物的二元溶质模型

(*R*)-(−)-TFPE 对甲基铝氧化物对映体(100 MHz,29℃,$CFCl_3$ 稀释)的^{1}H NMR 影响：

B_1 = 氢键受体；B_2 = 甲基氢键受体[246]

充当包合物主体的化合物,如**69** 和 **70** (图 6.29)及 **94** (图 7.25)也可用作 CSAs。例如,使用这些 CSA 的 α-甲苄胺(图 6.29,PEA),其^{1}H NMR 谱中所观察到的位移值差异归因于在溶液中形成了 2∶1 分子配合物(笼状包合物;7.3.3 节)。

6.5.3.3　使用手性位移试剂的 NMR

位移试剂。镧系元素位移试剂(lanthanide shift reagents, LSRs)是通过某些过渡金属(Eu、Pr 或 Yb)盐与 β-二酮反应而制备的化合物。LSRs 是配位数为 6 的三-螯合物,本身表现为弱 Lewis 酸。在非极性溶剂(如 $CDCl_3$、CCl_4 或 CS_2)中,这些顺磁性盐通过金属配位层的扩展能够结合 Lewis 碱,特别是酰胺、胺、酯、酮和亚砜类。有机溶质在束缚与未束缚状态间迅速交换。

结果,质子、碳原子和其他核拥有了平均磁环境,且化学位移(通常相对于它们在未配合基质中的位置是去屏蔽的)的程度取决于配合强度与核离顺磁性金属原子的远近程度。因此,不同的核发生不同程度的位移,从而增大波谱差量(就像在一个较高的磁场中一样),并导致波谱简化。

有时非手性 LSRs(图 6.31)被用于强化非对映体混合物光谱中的异频性,以简化这些混合物的定量分析[265]。

当 LSRs 中金属的永久配位层是手性的时(通过与非外消旋 β-二酮,如 3-酰基樟脑或二龙脑基甲烷发生配合),就会产生手性位移试剂(chiral shift reagents, CSRs)。将这些试剂加入到溶液中的外消旋有机溶质中时,生成非对映异构配合物。有机溶质中的各个基团受到外部磁场不同程度的屏蔽,就像使用了非手性 LSRs 时一样;峰在化学位移很宽的范围内被扩展,从而导致光谱的简化。附加于此的是,形式上对映体异位的基团,在手性 LSR(参阅第 8 章)的影响下,变成非对映异位的异频性。如果一个外消旋溶质的两个对映体产生的峰分离度良好,那么对映体组成的定量分析就变得切实可行。

Whitesides 和 Lewis 于 1970 年首次观察到手性 LSR 引起的镧系元素诱导位移(LISs)[图 6.31, $Eu(t\text{-}cam)_3$][266]。随后不久, Fraser 和 Goering 发现了具有更为广泛用途的 CSRs[267~269]。已有手性 LSR 在对映体组成测定中的应用的综述[191,261,264,270~272]。图 6.31 给出最常用的 CSRs 结构。

$Eu(dpm)_3$ $=Eu(thd)_3$　$Eu(fod)_3$　非手性的

$Ln(t\text{-}cam)_3$　$Ln(tfc)_3=Ln(facam)_3$

手性的

$Ln(hfc)_3=Ln(hfbc)_3$　$Eu(dcm)_3$ $Gd(dcm)_3$

图 6.31　镧系元素位移和弛豫试剂(Ln = 镧系金属)

$Eu(dpm)_3=Eu(thd)_3$. 三(二叔戊酰甲烷)合铕(Ⅲ); $Eu(fod)_3$. 三(6,6,7,7,8,8,8-七氟代-2,2-二甲基-辛烷-3,5-二酮-O,O')合铕(Ⅲ); $Eu(t\text{-}cam)_3$(Ln = Eu). 三(3-叔-丁基羟基亚甲基-d-樟脑)合铕(Ⅲ); $Eu(tfc)_3=Eu(facam)_3$(Ln = Eu). 三(3-三氟乙酰基-d-樟脑)合铕(Ⅲ); $Eu(hfc)_3=Eu(hfbc)_3$(Ln = Eu). 三(3-七氟丁酰基-d-樟脑)合铕(Ⅲ); $Eu(dcm)_3$: 三(d,d-二龙脑基甲烷)合铕(Ⅲ)

下列各条适用于 CSRs 的使用。底物浓度范围在 0.1~0.25 mol/L 之间,而 CSR/底物一般在 0.5~1 的范围。在两个对映体中的相应基团间所观察到的^1H化学位移差 $\Delta\Delta\delta$ 在 0.1~0.5 ppm 范围(有时可以大到 4 ppm),也就是说,是观察到的 CSAs 非等价性的 10~50 倍。CSRs 便于与^1H、^{13}C 和^{19}F 探针一起使用,如果 CSRs 不是对映纯的,对映体组成的精确度将不受影响,尽管对映异位信号的分辨率会随 CSR 对映纯度的下降而降低。对 CSR 金属的选择决定着 LIS 的大小和方向(高场或低场)及产生于金属顺磁特征的峰变宽程度。为某一特定用途选择的特

殊 CSR 通常要对几个因素折中考虑，包括试剂的易得性与成本[261,271]。

手性位移试剂（CSRs）比起手性溶剂化试剂（CSAs）有许多优势，在利用波谱法确定对映体组成时，比起使用手性衍生化试剂（CDAs）要有优势。其中有该方法的便利性，也有波谱数据解析及处理的容易性；与 CDAs 相比，CSRs 对试剂的对映纯度与定量衍生化均不作要求。CSRs 适用于最“硬”的有机碱的分析。通过外部比较区分对映异位核的最有效 CSRs 之一是 $Eu(dcm)_3$（图 6.31）[273]。

然而，CSRs 的应用并非总是成功的。在绝大多数情况下，分析物中只有几个核在它们的位移中显示立体异构体识别。不足的峰分辨率、信号加宽、CSR 的化学降解以及仪器条件的疏忽都可能妨碍这项技术的成功使用。Mevalonolactone[274]的对映体组成测定便是一例[274]。NMR 谱的计算机处理（重新定相、基线修正和高斯线收缩）已显示可以提高分析的精确度[275]。高场（甚至 300 MHz）NMR 波谱仪的使用对于 LSR 的应用是有害的，因为在典型的主要快速交换条件下，信号加宽正比于磁场强度的平方[192]。这个问题对于显示大的 LISs（如醇类）的化合物尤其突出。加热样品[263]或 NMR 自旋-回波技术的应用[276]可以减小这种信号加宽，并恢复有用的异频性作用。

> 化学交换是信号加宽效应的原因。两个主要的影响由于物种经历交换的信号的变量是：影响线性分离的场强和影响交换速率的温度。正是这两个变量间的相互影响是在高场的线性加宽和加热时它减小的原因。快速交换的近似式 $\delta\nu=\pi\nu_{AB}^2/2k$，其中 k 为交换常数，表明线性宽度（$\delta\nu$）正比于两线间分离度（化学位移差 ν_{AB}）的平方；反过来分离度又正比于场的平方[277]。在较高频率处这个问题更为突出。

CSRs 与软酸（如 $AgNO_3$ 或 $AgOCOCF_3$）[278]或一非手性 LSR［如 Ag(fod)］的结合产生所谓的双核镧系元素（Ⅲ）-银（Ⅰ）位移试剂。后者有时可以用于弱或“较软的”碱，如烯烃、芳烃和卤素化合物[279~282]以及与它们配合的丙二烯类[261,285]的对映体组成测定[283,284]。

为了得到与 CSRs 合理的峰分离，对映体混合物可能需要转化为衍生物。例如，光学活性的乙二醇与苯甲醛缩合，转化为差向异构的 1,3-二噁烷的混合物。利用 NMR［通过加入 $Eu(hfc)_3$；图 6.31］进行混合物的分析已由 Eliel 和 Ko[286]做过描述。随后证明了在极性溶剂中，如 CD_3CN、丙酮-d_6 和 $CDCl_3$ 中用$En(facam)_3$ 和 $En(hfbc)_3$（图 6.31）[287]进行极性底物（二醇、三醇或缩水甘油）的对映体组成的测定是可能的。

试剂 $En(hfc)_3$ 已被用于其手性仅取决于在立体源原子上[288]存在有 H 和 D，或 CH_3 和 CD_3 的化合物对映体组成的测定。为氨基酸和醇酸以及在水溶液中羧酸的对映体纯度分析提供可能的手性位移试剂也已有描述[67,289~291]。手性位移

试剂也有助于区分内消旋-与外消旋-非对映异构体[292](参阅第 8 章),并减小内部的对映异位核,如苄醇的两个苄亚甲基质子之间的化学位移差[293]。

一种非手性双核镧系元素位移试剂,$Pr(tpip)_3$ 已用于羧酸的对映纯度确定[294]。在羧酸盐存在下形成的络合物含有两个羧酸酯配体,因此,当分析外消旋盐时,形成两个会给出很大分离度信号的非对映异构络合物。这个结果也是 6.5.3 节(还可参阅 7.4 节)中描述的复制方法的又一例证。

对于在 CSRs 存在下观察到的波谱非等价性有两种可能的,但或许不是独立的解释。这些解释与用 CSAs(6.5.3 节)观察到的异频性非常一致:①在 CSRs 存在下,形成不同稳定性的瞬时时间-平均非对映异构络合物,并与底物的非束缚对映体(醇、胺等)形成平衡;参见方程(6.10)与方程(6.11)[271]。②CSR-手性底物非对映异构络合物的几何结构将不同,因此,在络合物中选择的核的磁环境足以不同到产生异频性[268,273,275]。CSRs 也可能产生化学计量不只一种类型的瞬时非对映物种[267,269],它进一步影响配合与未配合物种的平衡位置,以及配合的物种的内禀位移。

6.5.4 基于非对映异构相互作用的色谱和相关分离方法

色谱法,即取决于手性物质对映体总分离度(直接或间接)的方法,是对映体组成测定中最有力可行的方法。有关这种类型的最早测定,要求先将对映体混合物转化为非对映异构衍生物,然后再利用 GC 在非手性固定相上对后者进行分析。随后,HPLC 也被用于这类分析。

第二种应用于对映体纯度测定的色谱方法是,对映体在手性固定相(chiral stationary phase,CSP)上的分离。GC 和 HPLC 两种技术都能以这种方式使用。最近,对映组成分析已通过 HPLC 在非手性固定相上借助于手性流动相而得以实施。

提到的所有这些分离过程都依赖于稳定或瞬时非对映异构物种的介入,它们的不同溶解性、稳定性或吸附性特征是立体异构体得以分离的原因。

虽然本节的重点是为了分析的目的而实现的分离(拆分),但很显然,小规模的制备色谱拆分也使用同样的方法学,甚至相同的条件。尽管制备色谱拆分将在第 7 章中描述,但这里所要讨论的内容与这样的宏观分离方法有关。

6.5.4.1 在非对映选择性固定相上的色谱法

1) 气相色谱法

自从 Casanova 与 Corey[295]报道,樟脑的拆分能够利用它与(－)-2,3-丁二醇的二氧戊环衍生物的 GC 方法实现以来,已经很清楚,非对映异构体混合物的 GC 为手性物质的对映体组成的估测提供了一条简便的途径。甚至在更早的报道中,

描述了利用L-丙氨酰衍生物［如 *N*-三氟乙酰（TFA）甲酯］[296]以GC法进行的外消旋-苯丙氨酸的分析。

非对映异构体混合物的气相色谱和NMR分析一样，具有相同的局限性，其中包括CDA必须是对映纯的要求。如果使用的是对映不纯的CDA，那么，那个量少的对映体将产生一个非对映异构体混合物，该混合物与主要的CDA对映体与分析物反应产生的非对映异构体混合物是对映的。由于这两个(对映的)非对映异构体混合物在非手性固定相(正如它们在非手性溶剂中的NMR分析不能产生分离的信号一样)上是不可分离的，所以这种分析是不真实的。

试举一例。假定一种由99.5%的(+)-和0.5%的(-)-对映体(99%ee)组成的分析物**A**，该对映体用对映不纯的CDA(+)-**B**[由99%的(+)-**B**和1%的(-)-**B**组成]衍生。按照定量衍生化，将生成四种非对映异构产物：Ⅰ(+)-**A**·(+)-**B**(98.5%)、Ⅱ(-)-**A**·(+)-**B**(0.5%)、Ⅲ(+)-**A**·(-)-**B**(1.0%)、Ⅳ(-)-**A**·(-)-**B**(0.0%)。该混合物在非手性固定相上的色谱分析仅产生两组峰：Ⅰ+Ⅳ(这些是对映体)和Ⅱ+Ⅲ(也是对映体)，一个看起来具有98.5%(+)-和1.5%(-)-的表象对映体组成，因此ee值为97%[297]。

在该衍生物的制备和分离过程中必须小心，以避免偶然分馏，使得非对映异构体比例不同于衍生前的对映体比例[298]。此外，如果由于长的保留时间而使该分析颇为费时的话，那么衍生物还必须有热力学稳定性且具有合理的挥发度。这里像在NMR中一样，必须进行分析物的两个对映体的外消旋体混合物或合成混合物的衍生物控制实验，以确保没有反映对映均一性的第二个GC峰和拆分非对映衍生物分离柱的失效性。

正如Karger所指出的[299]，非对映异构衍生物的分离度，即分离效率，主要取决于CDAs，而不是(非手性)固定相[300]。因此，对许多CDAs在对映体组成测定中的潜能做了检测。用于GC(和相似的HPLC技术，将在下文中对此进行描述)的CDAs的数目与种类是如此之多，这里只能引用有限的几例(图6.32)[297]。

由氨基酸衍生的手性衍生化试剂也被用于手性仲醇[301]、胺[302]及氨基酸[303]的GC分析。天然产物衍生的CDA(除了氨基酸)已用于醇类，如冰片和薄荷醇(例如，它们的四-*O*-乙酰基葡糖苷)的对映纯度的GC测定。薄荷醇的氯甲酸酯(图6.32)已用于氨基酸(如 *N*-TFA的衍生物)以及醇类和 α-羟基酸[304~307]的对映体纯度测定。一种从外消旋抗氧化剂Trolox™(图6.32)衍生的chromance羧酸CDA已用于手性1°与2°醇[308]的对映纯度测定。作为一种替代方法，在分析前先用铬酸将1°醇氧化为羧酸；已知这个氧化过程不发生外消旋化。后者与 α-甲苄胺反应衍生为酰胺[309,310]。

内酯在分析时要先与手性非外消旋 2,3-丁二醇作用衍生为邻位酯[311]。单萜和倍半萜(菊酸与 drimanoic 酸)被用于对醇类与胺类的 GC 分析拆分[312]。手性肼试剂(图 6.32)是先将酮转化为腙,然后进行 GC 拆分[313],为酮类的对映体纯度测定提供了一种方法。双烯与 α,β-不饱和醛的 Diels-Alder 加合物是先以与手性非外消旋 2,4-戊二醇衍生为缩醛的形式用于其对映体含量的分析[314]。

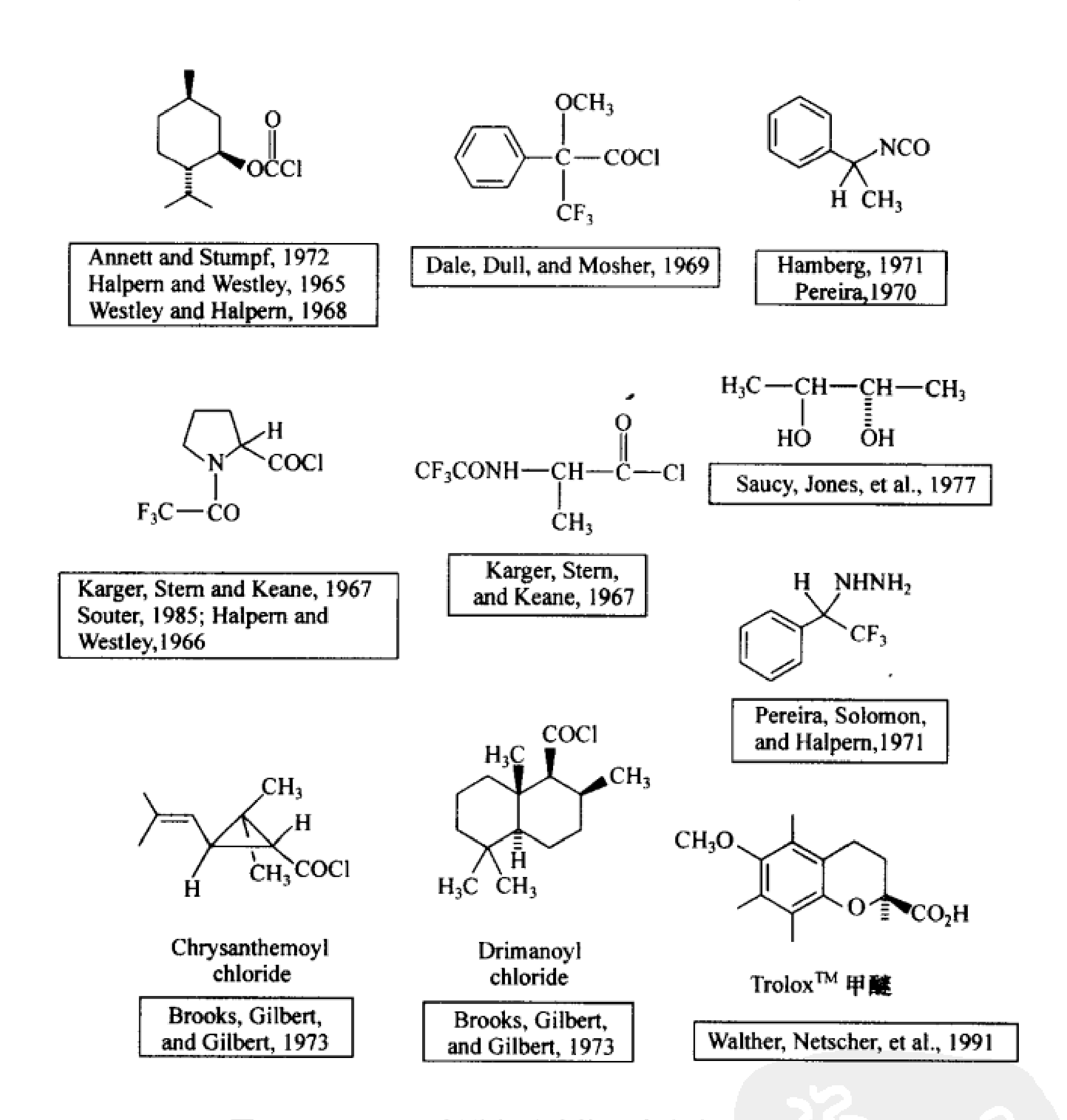


图 6.32　以 GC 法测定对映体组成中常见的 CDAs

2) 高效液相色谱法(HPLC)

虽然用于非对映体混合物的 GC 分析在未来一段很长的时间内仍是一种有用的方法,但它被局限在易挥发、具有中等热力学稳定性的化合物中。近年来,它已被类似的 HPLC 方法和使用手性固定相的方法所补充和替代。HPLC 的多功能性,它的更广的应用范围,以及操作变量更宽的选择性(吸收与分配方法,流动相以及固定相的选择,等等)是使用这项先进技术增多的原因。

最早将 HPLC 应用于对映体组成测定的是醇的乳酸酯与扁桃酸酯的色谱分离[315]。当 HPLC 仪器和用微粒固定相填充的色谱柱成为常规可用的产品时，HPLC 技术的应用在 20 世纪 70 年代中期变得更为广泛。

在 HPLC 中使用的制备非对映异构衍生物的主要手性衍生化试剂类型有：酰化剂、胺、异氰酸酯、异硫氰酸酯与烷基化试剂(图 6.33)[297,316,317]。这些试剂中的某些被特别改良，以阻止衍生反应之前或过程中的外消旋化[318]。客观地讲，用于对映纯度的所有 CDAs 在使用之前都应被检测。

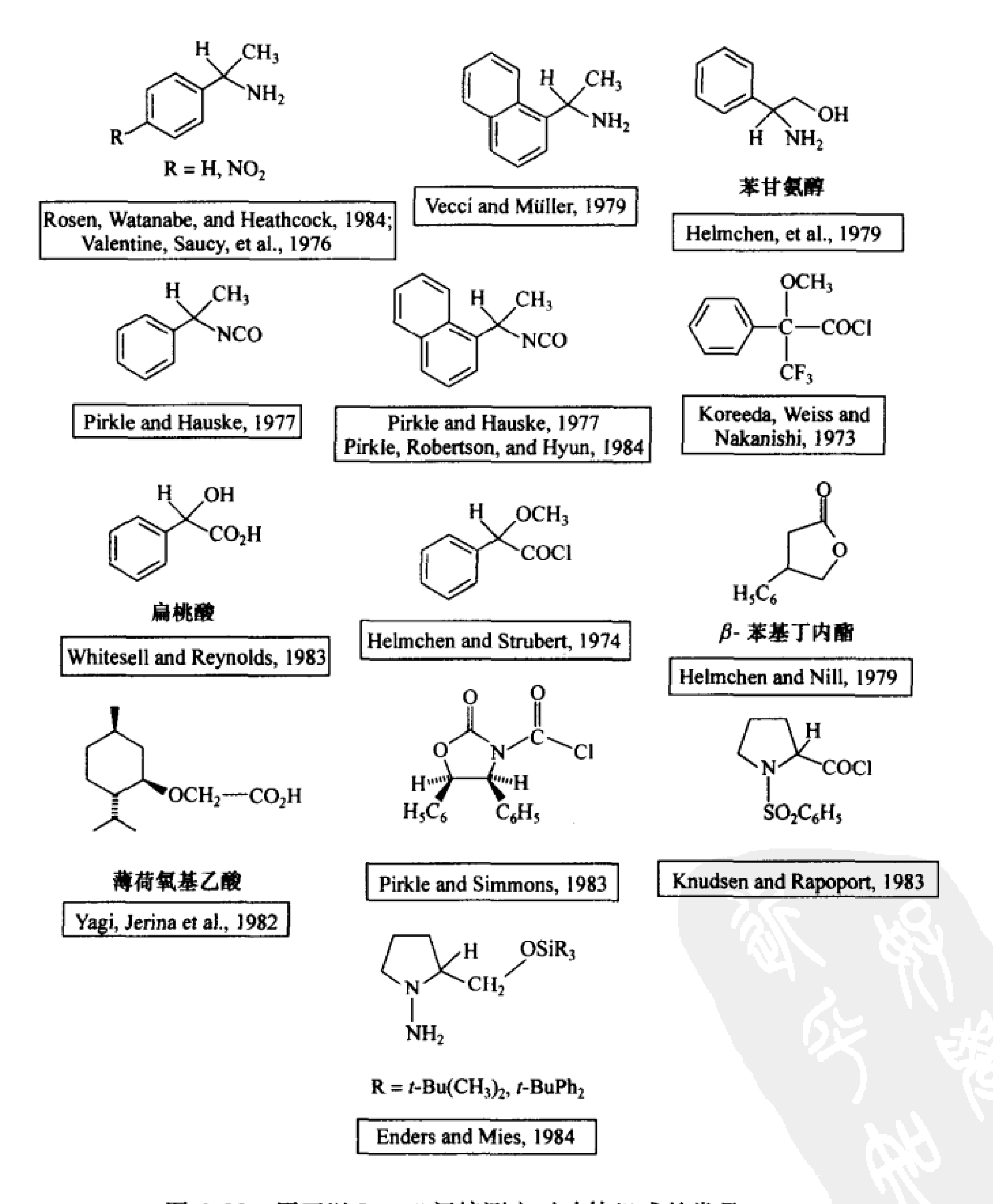


图 6.33　用于以 HPLC 间接测定对映体组成的常见 CDAs

有关稳定的非对映异构铂络合物的形成及色谱拆分与利用 HPLC 对手性烯烃和手性亚砜进行的对映体组成测定已有报道[319~321]。为酸类的液相色谱拆分选择 CDAs 时,会受到观测结果的影响,即非对映异构的酰胺比起非对映异构酯与硅胶和氧化铝之间的氢键键合更大。非对映选择性可以通过适当定位的芳香和极性官能团,如羟基的存在而得到强化[322,323]。羧酸与胺的对映体组成测定,都可以通过先转化为非对映异构酰胺而很容易地实现。Helmchen 已经证明,那些如衍生自苯甘氨醇或 β-苯基丁内酯(图 6.33)的羟基酰胺是用于分析和制备目的的最佳 CDAs[322,324,325]。分离因子 α 是非对映异构体分离难易的度量(7.3.4 节),对于衍生自苯甘氨醇(图 6.33)的非对映异构酰胺对,α 值相当大($\alpha > 2.5$),而在其他典型的非对映异构体体系中,α 值大于 2 的情形很少见到。

非对映异构氨基甲酸酯、脲和脲基甲酸酯(如衍生自非外消旋的异氰酸酯,2-噁唑烷酮和酰脲 CDAs)已用于醇类、胺类及内酰胺类的色谱拆分及对映体纯度测定。有广泛的涉及利用液相色谱(LC),尤其是在非手性固定相上的拆分及 ee 测定的文献综述可供使用[323,326~332]。

6.5.4.2 使用手性溶剂的高效液相色谱法

液相色谱测定对映体纯度的较新发展之一是,手性流动相与非手性固定相的配合使用[333,334]。

1976 年,Pirkle 和 Sikkenga 第一次证实了实现这类分析的可能性,当时他们用 LC 在硅胶上部分地拆分了一个外消旋的亚砜[335]。流动相由 CCl_4 和加入其中的非外消旋 2,2,2-三氟-1-(9-蒽基)乙醇(图 6.29,**67**)组成。其他简单的手性流动相添加剂,如(+)-*N*,*N*-二异丙基酒石酰胺已用于氨基醇、乙二醇、羟基酮、羟基羧酸以及氨基酸的分析色谱拆分[62,336,337]。在这些例子中,分离度可能取决于非对映异构分子间氢键键合的二聚体的不同稳定性。

手性胺(β-阻塞药物),如心得胺(图 6.34)的分析,已通过往低极性的流动相中加入(+)-10-樟脑磺酸而实现。由静电力和氢键束缚的非对映异构离子对的形成和它们有差别的迁移是得以拆分的原因[338]。手性酸(如萘普生,图 6.34)用含有生物碱的溶剂进行了类似的分析[339]。

图 6.34 心得胺和萘普生

非对映异构络合物所特有的简单性和高灵敏度颇具吸引力。因为变换手性流动相的手性取向远比变换对映选择性色谱柱的手性取向容易,使得这项技术很容易区分非手性人工制品和真实的对映体[340]。尽管如此,应用手性洗脱剂的数目受到限制,这可能与试剂的要求量和成本,以及回收它们的不现实性有关[343]。

6.5.4.3　在对映选择性固定相上的色谱法

由于色谱法被认为是一项具有潜在价值的分离技术,利用色谱法在非外消旋手性固定相上直接拆分对映体,是化学家努力实现的目标。早期利用这种色谱柱试图进行制备拆分(参阅 7.3.4 节),但不是很成功,或是没有拆分,或只是实现了部分拆分。在 Eliel[344]、Feibush 与 Grinberg[345]的著作中描述了部分早期的试验。带有高效拆分色谱柱和灵敏检测器的现代色谱设备(GC 和 HPLC)使通过对映选择性色谱柱进行分析性拆分以及将它们应用于对映体纯度的测定成为可能。

在过去的 35 年间(1966～2000 年),发展出许多对映选择性固定相;而且看不到这种发展的尽头。各种类型的固定相一览表总结在表 6.4 中,并附有优先使用的方法(GC、HPLC 和 TLC)[346]。虽然对大多数情况也给出了分离原理,但这并非绝对肯定。在很多情形中,有可能是多于一种的机理在起作用[297,326,329,342,347,348]。

表 6.4　对映选择色谱固定相的主要类型

类　型		分离原理	方　法
Ⅰ[1)]	酰胺	吸引相互作用、氢键、π-相互作用	GC、HPLC
Ⅰ	氟醇	偶极相互作用, 电荷转移	HPLC
Ⅰ	π-酸		
Ⅱ	碳水化合物	吸引相互作用 + 包合	HPLC
Ⅲ	环己糖寡聚物	包合化合物形成	GC、HPLC
Ⅲ	冠醚	包合	HPLC
Ⅳ	金属螯合物	配体互换	GC、HPLC、TLC
Ⅴ	蛋白质	蛋白质中的疏水和极性相互作用	HPLC
	酰脲	与中间相的相互作用	GC[2)]

1) Ⅰ～Ⅴ类如 Wainer 定义[349,350]。

2) 在选择器熔点之下。

1) 气相色谱

最早的非外消旋手性固定相是模仿酶中的结构元素制得的;它们含有存在于立体中心附近的—CO—和—NH—部分。人们预测在固定相与手性氨基酸衍生物之间形成的氢键,可以提供一个小程度上的对映选择性,而此效应只要能够放大,那么这种选择性将足以用于对映体组成的定量分析。长毛细管的使用便提供

了这种放大作用[342]。N-三氟乙酰基-L-异亮氨酸十二烷基酯[341]是第一个结合了这些元素的 CSP(手性固定相)。这种固定相可以通过 GC 同时将好几组 TFA-α-氨基酸异丙基酯的对映体拆分开来。

建议用下面的术语描述立体异构识别现象中的两个色谱配对体：选择器(selector,CSP=拆分剂)和选择物(selectand,手性溶质=分析物)[351]。

分析物与固定相的手性组分的结构相似性和互补官能度揭示了色谱柱设计的基础,即瞬时非对映异构络合物形成的基础[352]。分析 GC 后来的发展包括二肽、二酰胺以及在选择器和选择物分子(图 6.35)间产生多触点的类似固定相的应用[326]。对映选择性的毛细管 GC 柱能够分离[分离因子 $\alpha=(t_2-t_1)/(t_1-t_0)$,其中 t_2 与 t_1 分别为第二种与第一种洗脱对映体的保留时间,t_0 为不保留物质的保留时间,也可参阅 7.3.4 节]1.05(或更小)的对映体,它相当于瞬时非对映异构溶剂化物间仅 $\Delta\Delta G°$29 cal/mol(121 J/mol) 的差值[297,298,353~356]。

通过氨基酸或二肽衍生物共价键合到聚合物骨架上的色谱柱,具有更高的热稳定性和更低的挥发度。至少可以在 220℃以开放的管状色谱柱形式使用的这类对映选择性固定相的一个例子是,束缚在二甲基硅氧烷和羧基甲基硅氧烷单元(Chirasil-Val™,图 6.35)[357]上的 N-丙酰基-L-缬氨酸叔-丁基酰胺。连接在聚硅氧烷(如 Chrompack™)的二肽显示了很广的应用范围。糖类衍生物与酮(如它们的肟)的分析 GC 拆分在这类色谱柱上是有可能实现的[354]。现在人们认识到,官能团和存在于衍生化的分析物中的其他极性位点的精确特质,强烈地影响着对映体的分离度。在手性酮的例子中,既没有游离酮,也没有较弱极性的 O-甲基肟或 O-三甲基次甲硅肟被分离出来[354]。虽然分析物与手性选择器分子间的氢键键合非常有可能在所描述的色谱柱的对映选择性上起作用[355],但也一定有其他类型的分子间力(如偶极-偶极作用或 van der Waals 力)参与进来,因为不含 NH 的二肽手性选择器完全可以将 N-TFA-脯氨酸异丙基酯分开。在这样的体系中没有氢键合位点[358]。

从大约 1987 年起,溶于非手性液态载体的甲基化的环糊精(CDs),液态非极性烷基衍生物[如六-(2,3,6-三-O-甲基)-β-环糊精(Cyclodex-B™)]和混合的区域选择性的烷基化和酰基化的 α-和 β-环糊精[如 Lipodex™,图 6.35;Lipodex A™ 是六-(2,3,6-三-O-戊基)-α-环糊精]就被用于对映体纯度毛细管 GC 测定中的固定相[346,359~363]。这些商业可用的固定相明显是热稳定的(达 220℃)。很宽范围的结构类型在以与假设的包合机理运作方式相一致的这些色谱柱上可以实现基线分离:醇类、烯类、卤代烷(如一种手性吸入麻醉剂卤代烃,$CF_3CHBrCl$,30℃时在 Lipodex A™柱上可完全拆分)[364]、胺类、碳水化合物(如 O-三氟乙酸酯)、醚类、酮类、内酯类,甚至饱和烃类。然而,也不能排除其他的涉及分析物与衍生化的环糊精手性异位周边的相互作用的机理。

N-TFA-L-异亮氨酸月桂酸酯[341]

一种典型的二肽相[342]

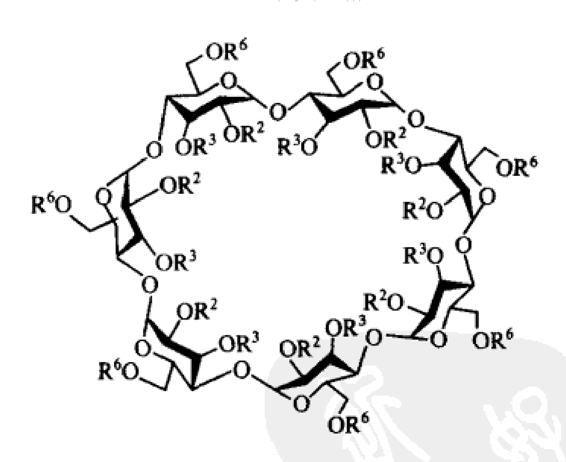
一种典型的二酰胺相

羰基-双(L-缬氨酸乙酯),
一种典型的手性中间相

Chirasil-Val™
(一种手性聚硅氧烷)

Chrompack™
(一种基于聚硅氧烷
XE-60的手性相)

α-环糊精 = 环己直链淀粉
OR^2,OR^3和 OR^6 = OH



β-环糊精 = 环庚直链淀粉
OR^2,OR^3和 OR^6 = OH

Lipodex™
OR^2 和 OR^6= *O*-戊基
OR^3 = *O*- 戊基或 *O*- 酰基

过氧辛基化的 α-CD
OR^2, OR^3和OR^6 = *O*-辛基

图 6.35　气相色谱对映选择性固定相的基本结构类型

极性亲水 CD 衍生物［如全甲基-(*R*)-2-羟丙基-*β*-环糊精］在一系列没有芳香基团的化合物的拆分中也是非常有用的。手性 2-甲氧基丙基侧链的构型并不影响分析物对映体的拆分顺序[365]。另外，也已证实在以 2-氨基-1-丙醇作为 TFA 衍生物的情形中，其对映体的洗脱顺序在同样的 *β*-CD 系列的衍生物之间的移动中可以颠倒过来。例如，从较小极性的三氟乙酰化的 2,6-二-*O*-戊基-*β*-环糊精到上面提到的极性 CD 固定相[366]。

利用 GC 进行对映体纯度测定的一个有趣改进是，以"内标准"的角色加入到分析物中的主要手性物种对映体的运用[355]。因此，在 L-氨基酸的对映纯度测定中，D-氨基酸被用来代替真实的内标物。这一过程，即熟知的"对映体标记"被极力推荐用于检测色谱(和 NMR)对映纯度测定的可靠性与精确度，特别是当主要对映体的比例大于 95%时的情形[367,368]。事实上，它就是用来定性显示小峰是出自对映体而非其他物质。从定量上讲，如果将 2.5%(质量)的少量对映体加入到一个具有 95% ee 的称过质量的化合物样品中(对映体比例 = 97.5:2.5)，则生成的混合物应显示大约 90%(大约 95:5)的对映过剩。如果结果不是这样，则一定是出现了错误。

2）高效液相色谱法

高效液相色谱法是另一种相对简便的用来测定对映体纯度的仪器色谱技术。这里有一个更大范围的对映选择性色谱柱可供使用(部分原因是对热稳定性没有限制)，而且液(流动)相在简化拆分上可以起很重要的作用[297,323,327~329,347,369~377]。自 1992 年起，可使用的对映选择性 LC 固定相超过 50 种[346]。

无论是利用带手性固定相的 GC，还是带手性固定相的 HPLC 进行对映纯度的测定，都具有绝对的优势；也就是说，这两项技术都可以给出正确的对映体纯度信息，即使如 Davankov[378]所认可的，使用的不是对映纯的固定相。对映体纯度减小，分离因子 α 随之降低。

$$\alpha^* = \frac{\alpha(P+100)+(P-100)}{(P+100)+\alpha(P-100)} \tag{6.12}$$

方程(6.12)给出了 α^* 的计算公式，如果固定相的 P［对映纯度(% ee)］是 100%[379,380]，将可以得出分离因子。

在 20 世纪 70 年代后期，Pirkle 与其合作者开始将溶液中显示立体异构体识别(6.5.3 节)的 NMR 手性溶剂化试剂用于色谱拆分[323,381~385]。一个与 TFAE (图 6.29；10-甲基-TFAE)类似的 CSA 被牢牢地黏着在 *γ*-硫醇基丙基硅烷化二氧化硅上以产生 CSP **A** (图 6.36)，它用在亚砜、胺、醇、硫醇、氨基酸、羟基酸与内酯的对映纯度测定中[386,387]。**D** 举例说明的是以通式结构 **E** 为基础的，将 *N*-(2-萘基)-*α*-氨基酸(丙氨酸与缬氨酸)作为手性元素并加入到 CSP 中的一个近期发展。

后者的使用要求选择物(胺、醇等)在分析前转化为它们的 3,5-二硝基苯甲酸衍生物[388,389]。

A

(*R*)-2,2,2-三氟-1-[9-(10α-硫-甲基)蒽基]乙醇-衍生的CSP共价键合(1979)

B

(*R*)-*N*-(3,5-二硝基苯甲酰基)苯基-甘氨酸-衍生的CSP共价键合(1980)

C

(*R*)-*N*-(3,5-二硝基苯甲酰基)苯基-甘氨酸-衍生的CSP离子键合(1981)

D

衍生自*N*-(2-萘)-α-氨基酸的共价键合 CSP(1986)

E

基于硅胶的共价键合的 CSP 通用结构

图 6.36　用于 HPLC 对映纯度测定的手性固定相:Pirkle 柱

这个以及其他的 CSPs 是在三点识别模型(图 8.7)的基础上设计出来的。由于前面所引用的分析物中的官能团都只能提供两个相互作用的位点,如一个碱性位点(NH、OH 等)和一个羟甲基氢原子(假定后者有足够的酸性与选择物中的碱性点相互作用),所以化合物被衍生以提供所需要的第三个位点。这个过程的典型特征是 π-酸的并入,如能够与 CSP 的芳基形成电荷转移配合物的 3,5-二硝基苯甲酰基团。这三种假定会产生两种可能更稳定的非对映异构溶剂化物的相互作用,这在图 6.37 中得到阐明。

另外的 CSPs 是在相互性的基础上设计出来的:如果外消旋体 **A** 能通过非外消旋的 **B** 被拆分,则外消旋体 **B** 也将应该能通过非外消旋的 **A** 被拆分(参阅 7.3.1 节)。将 *N*-(3,5-二硝基苯甲酰)苯甘氨酸与 γ-氨丙基-衍生的硅胶共价连接生成 CSP **B** (图 6.36)[387]。一个与此相似却是通过离子键键合的 CSP(**C**)具有部分相同,但不是完全一致的用途[328,390]。大量的手性杂环体系可用离子型 Pirkle CSP[391]拆分,如至少拥有一个能够作为 π-碱[392]的芳基和阻转异构的(参阅第 13

章)联二萘酚及其类似物的未衍生化醇类[393]。造成具有最长保留时间的对映体优先保留的非对映异构的溶剂化物示于图 6.38 中。

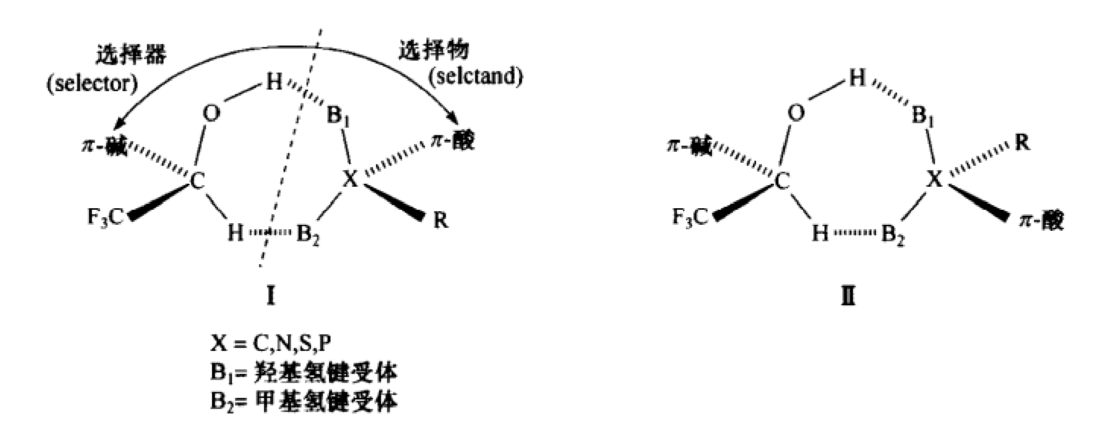


图 6.37 造成溶质在手性固定相上相对优先保留的三触点相互作用模型
氟醇模型。非对映异构溶剂化物 I 和 II

图 6.38 通用“识别”模型在 CSP **C**(图 11.36)上对手性烷基芳基甲醇的 HPLC 应用
此模型展示了(R)-CSP 与该醇(相当于更稳定的非对映异构溶剂化物)更强保留的(R)-对映体的相互作用
[经 W. H. Pirkle, J. M. Finn, B. C. Hamper, J. Schreiner 和 J. R. Pribish 允许采用, *Asymmetric Reactions and Processes in Chemistry*(化学中的不对称反应和方法), ACS Symposium Series, No. 185. 版权© 1982 American Chemical Society]

共价和离子型的 Pirkle CSP 在市场上均有销售。胺在酰化之后可以在共价型的 Pirkle CSP(图 6.36,**B**)上分析,如 α-萘甲酰氯[394~396]。这种类型的 CSPs 已用于手性非对映异构混合物的对映体组成测定,而这些混合物在非手性固定相上的对映纯度测定是不成功的[397]。Pirkle CSPs(**B** 与 **C**)依赖于氢键、π-π(电荷转移)相互作用、偶

极-偶极相互作用(偶极堆叠)[398]和造成分析物分子的绝对和对映选择性保留的空间相互作用的结合。典型选择器中的可能相互作用位点在图 6.39 中标出。

图 6.39　显示相互作用位点和类型的对映选择性 Pirkle **B** 型 CSP
[经 C. E. Cook 允许采用, *Pharm. Int.* **1985**, *6*, 302]

然而,基于前述思考的其他 CSPs 也有所发展。这些选择器结合了手性脲[399];手性氨基酸衍生物,如 *N*-甲酰基-L-缬氨酸[400]、酒石酰胺[401]、α-(1-萘基)烷基胺类似物[402];以及乙内酰脲[403](参见图 6.36 中的通式 CSP 结构 **E**)[404]。

在某些例子中,为提高足够的对映选择性,有必要对分析物进行化学选择性衍生。在(*N*-甲酰基-L-缬氨基)丙基(FVA)硅胶上对氨基酸的分析中,以大基团(与在叔-丁基酯中一样)的 *O*-烷基化比在 *N*-酰基取代基上的变化更有助于提高选择性[400]。

金鸡纳树皮生物碱(如奎宁,图 6.29, **71**)通过与含巯基丙烷基硅烷化硅胶反应(通过硫醇基的自由基加成到奎宁乙烯基)加入到 CSPs 上,在醇、联萘酚衍生物以及酰胺的拆分中非常有效[258,405]。值得注意的是,若在奎尼定上使用类似的选择器,会观察到相反的选择物洗脱顺序 [奎尼定中的 C(8) 和 C(9) 与奎宁中相应的手性中心是"假-对映"的][258]。

在蛋白质结合(多重结合位和对映选择性键合)丰富的知识基础上,基于蛋白质的手性选择器获得发展[297]。这些固定相之一由与硅胶键合的牛血清白蛋白(BSA)组成[406,407]。最近,还研究出基于另外一种血清蛋白,α_1-酸糖蛋白(AGP)的对映选择性色谱柱[297,408~411]。这两种蛋白质色谱柱在市场上都有销售(分别为 Resolvosil™与 Enantiopac™)。

由于可能是从蛋白质和典型的分析物之间获得的混合相互作用(疏水的、静电的或空间的)以及键合点对流动相中的微小变化,特别是对 pH 与化学改良剂(酸、碱或醇)的高敏感度,这些色谱柱可以用于分析很宽范围的化合物,如氨基酸衍生物、胺、醇、亚砜以及包括许多药用试剂的羧酸[412]。

微晶纤维素三乙酰酯(三乙酯纤维素,TAC)是一类用于包括一些不含官能团的外消旋体混合物分析的非常有用的旋光活性聚合物[297,413~418]。当纤维素悬浮在苯中通过异相乙酰化制备 TAC 时,TAC 保留在结晶度区域。这些区域内的空腔使得溶质得以对映选择性地包合,特别是那些结合了没有取代基的苯基溶质的

包合。产生的“包合色谱法”对于很宽范围内的手性化合物有效：包括阻转异构体、杂环和药物试剂的碳氢化合物[374,419,420]。有关这种包合的假设模型示于图 6.40 中。TAC 与聚［乙基(*S*)-*N*-丙烯酰苯丙氨酸酯］的对照研究显示，聚酰胺与 TAC 固定相具有互为补充的用途[421]。

图 6.40　在微晶纤维素三乙酰酯中的手性分析物的包合色谱法模型
［经 G. Blaschke 允许采用，*Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**，*19*，113］

当 TAC 被溶解再沉淀时，由于初始晶体结构遭到破坏，已经观察到其拆分能力大大降低[413]。然而，当从溶液中被吸附到硅胶上时，TAC、三苯甲酸纤维酯及苯氨基甲酸的纤维酯、淀粉酯和其他多糖类酯都显示良好的拆分能力。对于所有尝试过的溶质类型，依然发现前面提到过的 CSP 没有一种是有效的[422,423]。纤维酯、氨基甲酸酯、醚类色谱柱在市场上均有销售［Daicel：Chiralcel™OA、OB(酯)；OC(氨基甲酸酯)；OE、OK(醚)；参见图 6.41］。

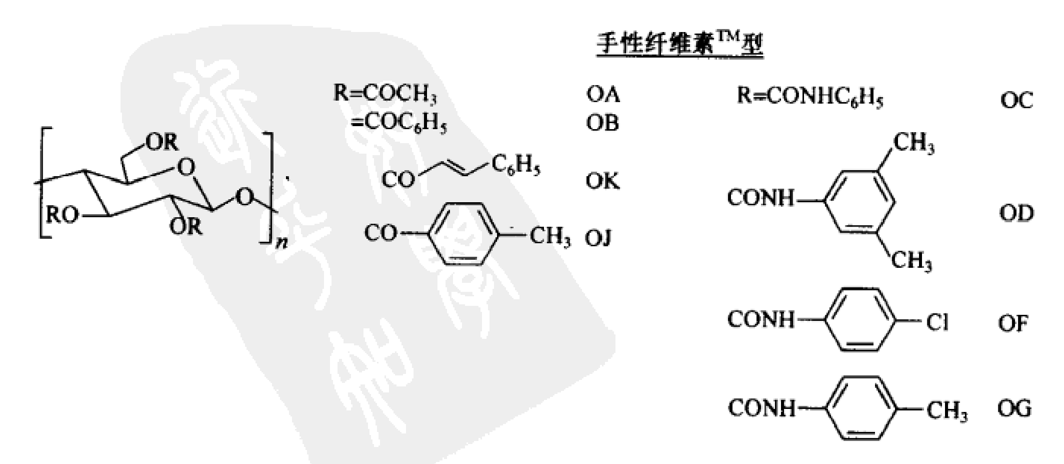


图 6.41　基于纤维素的 CSPs(Daicel 化学工业有限公司)

液态色谱手性固定相也可以通过称之为分子刻印的方法制备[297,424,425]。该过程由三个步骤组成:①一个非手性单体被共价键合到作为模板(也称之为印迹分子)的非外消旋化合物上;②改性后的单体在交联剂的存在下,共聚产生一个刚性聚合的网状物;③这种刚性聚合体通过水解从手性模板部分释放出来。如果模板分子在溶液中通过一含有刚性聚合物的床,那么将产生保留识别模板分子能力的聚合物。尽管要用溶剂反复淋洗,已有证据证明固定相含有长时间保持的手性空腔。这些空腔也是通过色谱柱实现立体异构体识别的原因,在色谱柱中,任一或是模板分子对映体的类似物,或是模板分子的对映体在色谱过程中被优先保留下来[426~428]。该过程在图 6.42 中以 L-*N*-丙酰基-2-氨基-3-(4-羟苯基)-1-丙醇 **A** 为模板分子得到阐述。

图 6.42 通过分子刻印法实现的对映体混合物的色谱拆分模型

在本例中,L-丙酰-2-氨基-3-(4-羟苯基)-1-丙醇(A)作为模板(或印迹)分子。被刻印的聚合体可以识别 *p*-氨苯丙胺酸乙酯[*p*-H_2NPheOEt]的一对对映体

[经 B. Sellergren 和 L. Andersson 允许采用, *J. Org. Chem*. **1990**, 55, 3381. 版权©1990 American Chemical Society]

利用共价键结合的间隔基将 β-环糊精(图 6.35)键合在硅胶上形成的包结配合物[429~432]广泛应用于对映体组成测定,例如,以 HPLC 对如手性胺、氨基醇(药

剂)以及联萘衍生的冠醚[431,433,434]等的测定。

虽然为了非对映异构体识别的发生要求选择器中的分析物分子的包合,但这种机理并非是对不同的色谱保留做出贡献的唯一因素;容量因子级数($k'=A_s/A_m$,其中 A_s 与 A_m 分别代表分析物在固定相与流动相中的量)并不总是模拟测量系列中的结合常数[431]。

手性全同立构聚(三苯甲基异丁烯酸酯)(PtrMA)是一个协同 CSP 的卓越例子,在该例中,立体异构体识别并非产生自分析物残基与在独立作用的手性选择器中的特殊官能部分之间的相互作用[323,374]。在后者中,整个聚合物分子是手性的,且不具有带立体中心的侧链;这种聚合物具有手性螺旋骨架。协同现象(即那些在同步作用的选择器中涉及众多手性异位点的现象)可能是在这类对映选择性固定相中所能观察到的立体识别和拆分的原因。聚(三苯甲基异丁烯酸酯) 通过非外消旋阴离子催化剂 [(-)-鹰爪豆碱/*n*-丁基锂],经由三苯甲基异丁烯酸酯单体对映选择性聚合而制备。生成的全同立构聚合体的手征性完全是出于它的螺旋性[172,435~438]。

许多包括六螺苯(图 6.6,**3**)、四(2,4,6-三甲苯基)乙烯[439]和 Tröger 碱(图 6.29)在内的疏水性物质就是在 PTrMA 色谱柱上,以分离因子 α 从 1.1 到大于 2 的范围内(六螺苯的 $\alpha>13$)被拆分的。实际上,所有这些物质都是带有一个或多个芳香或杂芳香环的结构。PTrMA 的用途在某些情况下比 TAC 更具优越性。

6.5.4.4　对映选择性载电解液的毛细管电泳

通过配体交换形成的非对映异构配合物,是通过毛细管色谱柱中高压电泳这一高灵敏度分析方法用于对映纯度测定的基础[440,441]。分析物,如手性氨基酸 [由 5-(二甲氨基)萘-1-磺酰 (丹磺酰,DNS) 氯衍生而来] 溶解在由铜(Ⅱ)-L-组氨酸 [或铜(Ⅱ)-天冬氨酰苯丙氨酸甲酯] 络合物组成的载体电解液中。样品在强(300 V/cm)电场的影响下由电渗与电泳作用的结合发生迁移。分离的 DNS-氨基酸的分析在激光-荧光检测器上完成。

这种方法的原理与用手性流动相的配体交换色谱拆分法中所使用的类似,在手性流动相中,形成的非对映异构配合物以不同的速度迁移(6.5.4 节)。在现在使用的方法中,也可以形成非对映异构络合物。在施加电场(电动力学分离)的影响下络合常数差引起这些瞬时带电物种获得不同的迁移率。注意,在电泳中本质上不存在流动相。这种方法可将飞摩[尔]级的分析物的对映体组成迅速分析出来[442,443]。非对映异构识别也可以在非对映异构的 DNS-氨基酸配合物的荧光信号强度差中观察到。

丹磺酰化的氨基酸也可以在离子环糊精衍生物的存在下被电泳分离[444]。选择性包合与包合络合物迁移是能够分离的原因。虽然典型的电泳法被限制在离子型分

析物(在本文中为对映异构和非对映异构离子混合物),但在能将传统电解质转化为带有作为载体的离子胶束的胶束电解质的表面活性剂存在下,用此方法也可电泳分析中性分析物[444,445]。1,1′-联二萘-2,2′-二醇(图 6.18,**20**)和相关的联萘磷酸(图 6.27,**49**)的对映体在胆汁盐,如脱氧胆酸钠的存在下可用毛细管电泳法拆分。

6.5.5 动力学方法

几种分析方法都是基于对映体混合物与非外消旋手性试剂的反应速率差。在这一原理基础上的制备方法叫做动力学拆分(7.5 节)。这种速率差产生于非对映异构过渡态反映不同的活化自由能的速率下形成这一事实[446]。

6.5.5.1 基于酶专一性的方法

由酶引发的手性底物的反应,对两种对映体而言常常具有巨大的速率差,因此,实际上只有一种对映体发生反应。例如,猪肾酰基转移酶[447]对于对映底物之一就可以认为是专一的。这种速度差便构成了对映体组成测定中一种强有力分析方法的基础[448]。在许多情况下,相反立体专一性的酶对是已知的,因此,对映不纯样品可以用任一种酶来分析,以一种作为标准分析另一个,因为两个结果之和必定为 100%。例如,α-羟基酸的对映体比例就可以在取决于所要求的信息和精确度的 D-或 L-乳酸脱氢酶(LDA)存在下,通过用 β-烟酰胺腺嘌呤二核苷(NDA^+)酸氧化而测定[449~451]。

一种测定对映体纯度特别精确的方法是,使用催化对映不纯试样中少量对映体的反应的酶。在下面的例子中,(R)-乳酸的对映纯度就是在化学计量的辅助因子 NAD^+ 存在下,通过用(S)-乳酸脱氢酶对少量(S)-乳酸对映体氧化酶测定的,同时如方程(6.13)所示,NAD^+ 转化为它的还原形式 NADH:

$$H_3C{-}\underset{}{\overset{OH}{\overset{|}{C}}}H{-}CO_2H + NAD^+ \longrightarrow H_3C{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}CO_2H + NADH + H^+ \tag{6.13}$$

NADH 的形成可以在其吸收波长的 340 nm 处利用 UV 谱来监控[452]。在这些分析中,必须小心以保证反应进行完全,否则就要采取校正措施,这便需要在相同条件下测量的平衡常数的知识。

虽然酶促方法大多用于氨基酸的分析[94,453],但其他官能团也适用于这个方法,如醇[454]、卤代羧酸[455]以及碳水化合物(如半乳糖)[456]。

酶促方法是主要的可用于含有手性甲基 CHDT 基团化合物对映纯度测定的方法。

6.5.5.2 非酶促方法

动力学拆分受到具有速率常数为 k_R 和 k_S(亦即底物的两个对映体的速率常

数;7.5 节)的两个竞争反应的相对速率的控制。在这样一个反应中,得到的对映纯度取决于转化率 C。C、相对速度 k_R/k_S(立体选择性因子 s)及未反应底物的 ee 值之间的关系由方程(6.14)给出:

$$s = \frac{\ln(1-C)(1-\text{ee})}{\ln[(1-C)(1+\text{ee})]} \tag{6.14}$$

很显然,如果 s 与 $C(C<1)$ 是已知的,便可以测定拆分样品(未反应的动力学拆分底物)的对映纯度。一个替代方程(6.15)是:

$$[S]-[R] = 0.5(\mathrm{e}^{-k_S^t} - \mathrm{e}^{-k_R^t}) \tag{6.15}$$

式中:$[S]$ 与 $[R]$ 代表一对对映体的浓度。方程(6.15)表明,在确知相对速率常数的前提下,在反应开始后的某一特定时刻 t 可能会测定出底物的对映体组成[457]。用这些方法中的任意一种都不能直接测定对映体纯度,也不能从时间或转化率计算而得。用于测定对映体组成目的的这些方程的应用在数量(如烃类,图 6.43,**74**)上并不多,它们是在手性催化剂存在下,通过对映选择性重排转变为非手性茚 **75** (图 6.43)而实现动力学拆分的[458]。方程(6.14)与方程(6.15)主要用于指导制备型动力学拆分(参阅 7.6 节)。

奎尼宁

R = CH_3
= t-Bu

74　　**75**

图 6.43　茚的动力学拆分

关于这一点,Kagan、Bergson 及其他人明确指出,当达到已知的转化率时,对同一底物的两个独立动力学拆分足以确定反应的立体选择性因子(s)和底物的绝对旋光度值$[\alpha]_{最大}$,进而确定底物的对映组成(假定对于两个反应的比值 $ee_1/ee_2 = [\alpha_1]/[\alpha_2]$,其中$[\alpha]$为剩余底物的旋光度值)[458~461]。

1964 年,Horeau 提出一个独到但复杂的测定对映体组成的动力学方法,它要求进行两步连续的拆分[462]。这种方法在有些情况下还可用于构型测定,它是相对的,在此方法中它将未知的对映体组成与另一个其对映体组成是已知的物质联系起来[180,460]。随后,Horeau 描述了另一种用于测定一手性样品对映富集及其组成的估测方法,正如在酶促(动力学)拆分(参阅上文)中一样[463]。

当两种外消旋手性物质 R,S 和 D,L 以立体选择性方式相互反应时,非对映异构产物 RD+ SL 及 RL + SD(分别为 **A** 和 **B**)便以不同的速度 $k_A/k_B = K$(当 $k_A > k_B$ 时)生成了。这个比值通过外消旋底物与试剂的反应很容易测定,并可测出所形成的外消旋非对映异构体的比率。同时,如果反应物样品是非外消旋的,则利用 K 与转化率的知识可以计算出残留(较慢反应的)底物对映体的最大旋光能

力。利用这一信息,就有可能计算出原始底物混合物的旋光纯度。

6.5.6 其他方法

量热法[13,464,465]和同位素稀释法[466,467]已用于测定对映体纯度,特别是在高纯度的情况下。手性离子(如在麻黄碱盐中)的对映体组成可以在安装有两种液态聚氯乙烯(PVC)膜电化学池中通过电位分析方法测量,每一层膜都含有一个电中性手性离子载体的对映体,如对映纯的(R,R 和 S,S)-5-壬基酒石酸酯(图6.44)[468]。

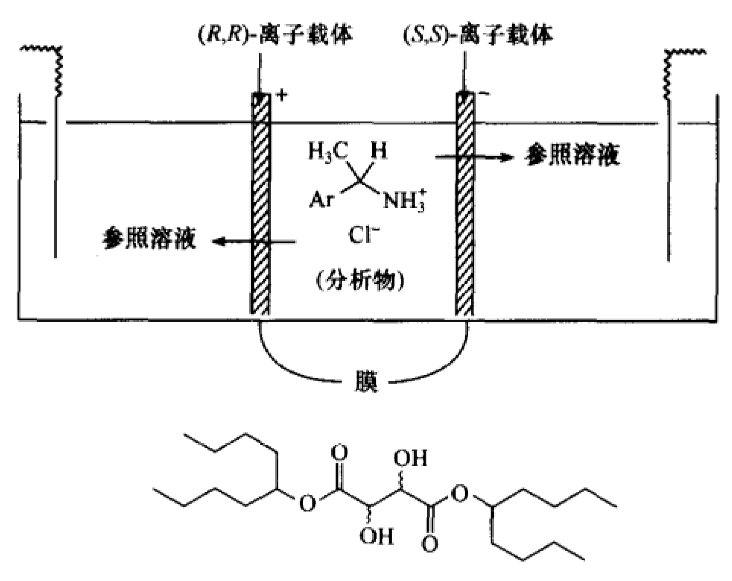


图 6.44　用于手性离子化合物对映体组成电位测定的电化学池

每个膜选择性地吸取分析物的一种对映体,该分析物形成整齐匀称地穿透该膜的非对映配合物。在该分析物溶液与参比溶液之间造成电位差。严格地讲,该电势差是两相界电势和膜内电势之和。该电位差,也受到分析物浓度和必定不等的分析物对映体之比的影响,在电化学池(图 6.44)的左右两侧不同。用每一种分析物对映体固定浓度的溶液分别进行校正[468]。以相似的方式已经证明,结合了过氧辛基化的 α-环糊精(图 6.35)的电位离子选择性电极［如在含有 PVC 膜和双(丁基戊基)己二酸酯］在血清阳离子存在下,可用于麻黄碱(图 6.19)对映组成的测定[469,470]。

一种很有前景的对映体组成测定方法是放射免疫测定法(RIA),它特别适用于络合的生物流体及浓度极低的情况。应用 RIA 方法学的可行性是由于发现了(大约在 1992 年)血清反应是对映选择性的[471],也就是说,在活性生物体中可能会产生特异的抗体(抗血清),“从而有效反抗任一类型的有机化合物,包括任一手

性分子的对映体”[472~474]。

该方法要求为了便于检测而被进行了同位素标记的典型小分子半抗原，*haptens*（来自希腊文 απτειν，意即使固定），是共轭的，也就是说，它被以共价键键合到一个大分子上，从而形成能够同步形成抗体的免疫原。

用(－)-萘普洛尔（图 6.34）与 BSA 配对在兔子身上进行免疫作用，产生与半抗原对映体(＋)-萘普洛尔具有极低亲和力[473]的抗血清，即该分析是将含有未知量的(－)-萘普洛尔加到标记过的(－)-萘普洛尔抗体配合物中，从该配合物中标记过的(－)-萘普洛尔被定量取代。在自由分析物从络合物（通过电泳、沉淀或色谱法）中被分离之后，放射性标记物质的浓度在闪烁计数器上测量。小到 10 pg 的(－)-萘普洛尔抗血清都可以识别出来[475]。

然而，另一种涉及一对对映体之一的同位素标记的方法能够定量估测在活体内的对映选择性效应。将 1:1 的(＋)-和(－)-对映体，其中一个对映体用稳定的同位素标记混合物［在原始文章中（参阅 6.3 节）遗憾地将此混合物错误地命名为假外消旋体］施于一生命体系，通过同位素比的质谱分析测定出回收底物的对映体组成。这种方法的一个关键条件是，已知的同位素效应不能偏离分析结果[318,476~478]。

参考文献

[1] Kelvin, Lord. *The Second Robert Boyle lecture* in *J. Oxford Univ. Scientific Club* **1894**, No. 18, 25. Kelvin, Lord (W. Thomson). Baltimore *Lectures on Molecular Dynomics and the Wave Theory of Light*, C. J. Clay & Sons, London, 1904.

[2] Ruch, E. *Acc. Chem. Res.* **1972**, *5*, 49.

[3] Ruch, E. *Theor. Chem. Acta* **1968**, *11*, 183.

[4] Craig, D. P. and Schipper, P. E. *Proc. R. Soc. London Ser.* A **1975**, *342*, 19.

[5] Craig, D. P. and Elsum, I. R. *Chem. Phys.* **1982**, *73*, 349.

[6] Craig, D. P. and Mellor, D. P. *Top. Curr. Chem.* **1976**, *63*, 1.

[7] Stewart, M. V. and Arnett, E. M. *Top. Stereochem.* **1982**, *13*, 195.

[8] Takagi, S., Fujishiro, R., and Amaya, K. *Chem. Commun.* **1968**, 480.

[9] Atik, Z., Ewing, M. B., and McGlashan, M. L. *J. Chem. Thermodyn.* **1983**, *15*, 159.

[10] Matsumoto, M. and Amaya, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 3510.

[11] Wynberg, H. *Chimia* **1976**, *30*, 445.

[12] Wynberg, H. and Feringa, B. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 2831.

[13] Jacques, J., Collet, A., and Wilen, S. H. *Enantiomers, Racemates and Resolutions*, Wiley-Interscience, New York, 1981.

[14] Chickos, J. S., Garin, D. L., Hitt, M., and Schilling, G. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2255.

[15] Mason, S. F. *Molecular Optical Activity and the Chiral Discriminations*, Cambridge University Press, Cambridge, UK, 1982.

[16] Horeau, A. “Safety on the Routes to Asymmetric Syntheses,” Lecture presented at La Baule, France,

1972.

[17] Roozeboom, H. W. B. Z, *Phys. Chem*. **1899**, *28*, 494.

[18] Wilson, K. R. and Pincock, R. E. *J. Am. Chem. Soc*. **1975**, *97*, 1474.

[19] Kress, R. B., Duesler, E. N., Etter, M. C., Paul, I. C., and Curtin, D.Y. *J. Am. Chem. Soc*. **1980**, *102*, 7709.

[20] Jacques, J., Leclercq, M., and Brienne, M.-J. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 1727.

[21] Saigo, K., Kimoto, H., Nohira, H., Yanagi, K., and Hasegawa, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn*. **1987**, *60*, 3655.

[22] Vaida, M., Shimon, L. J. W., Weisinger-Lewin, Y., Frolow, F., Lahav, M., Leiserowitz, L., and McMullan, R. K. *Science* **1988**, *241*, 1475.

[23] Weissbuch, I., Addadi, L., Lahav, M., and Leiserowitz, L. *Science* **1991**, *253* , 637.

[24] Mighell, A. D., Ondik, H. M., and Molino, B. B. *J. Phys. Chem. Ref. Data* **1977**, *6*, 675.

[25] Pasteur, L. C. *R. Hebd Seances Acad. Sci*. **1848**, *26*, 535.

[26] Kauffman, G. B. and Myers, R. D. *J. Chem. Educ*. **1975**, *52*, 777.

[27] Brock, C. P., Schweizer, W. B., and Dunitz, J. D. *J. Am. Chem. Soc*. **1991**, *113*, 9811.

[28] Heilbronner, E. and Dunitz, J. D. *Reflections on Symmetry in Chemistry... and Elsewhere*, VHCA, Verlag Helvetica Chimica Acta, Basel, Switzerland, 1993.

[29] Wilen, S. H. and Toporovsky, I. Unpublished data, 1992.

[30] Sjöberg, B. *Ark Kemi* **1957** , *11*, 439.

[31] Collet, A. and Jacques, J. *Bull. Soc. Chem. Fr*. **1972**, 3857.

[32] Pella, E. and Restelli, R. *Microchim. Acta* **1983**, *1*, 65.

[33] Meyerhoffer, W. *Ber. Dtsch. Chem. Ges*. **1904**, 37, 2604.

[34] Eliel, E. L. and Wilen, S. H. *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley, New York, 1994, p. 170.

[35] Collet, A., Brienne, M.-J., and Jacques, J. *Chem. Rev*. **1980**, *80*, 215.

[36] Brienne, M.-J., Collet, A., and Jacques, J. *Synthesis* **1983**, 704.

[37] Adriani, J. H. *Z. Phys. Chem*. **1900**, *33*, 453.

[38] Garin, D. L., Greco, D. J. C., and Kelley, L. *J. Org. Chem*. **1977**, *42*, 1249.

[39] Kwart, H. and Hoster, D. P. *J. Org. Chem*. **1967**, *32*, 1867.

[40] Farina, M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun*. **1987**, 1121.

[41] Wright, N. *J. Biol. Chem*. **1937**, *120*, 641; *ibid*. **1939**, *127*, 137.

[42] Eliel, E. L. and Kofron, J. T. *J. Am. Chem. Soc*. **1953**, *75*, 4585.

[43] Rao, C. N. R. *Chemical Application of Infrared Spectroscopy*, Academic Press, New York, 1963.

[44] Avram, M. and Mateescu, Gh. D. *Infrared Spectroscopy*, Wiley, New York, 1972.

[45] Wirzing, G. Z. *Anal. Chem*. **1973**, *267*, 1.

[46] Brockmann, H., Jr. and Musso, H. *Chem. Ber*. **1956**, *89*, 241.

[47] Schurig, V. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*. **1981**, *20*, 807.

[48] Lahav, M., Laub, F., Gati, E., Lelserowitz, L., and Ludmer, Z. *J. Am. Chem. Soc*. **1976**, *98*, 1620.

[49] Ludmer Z., Lahav, M., Leiserowitz, L., and Roitman, L. *J. Chem. Soc. Chem. Commun*. **1982**, 326.

[50] López-Arbeloa, F., Goedeweeck, R., Ruttens, F., De Schryver, F. C., and Sisido, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3068.

[51] Hill, H. D. W., Zens, A. P., and Jacobus, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 7090.

[52] Casarini, D., Lunazzi, L., and Macciantelli, D. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 177.

[53] Dunitz, J. D. *X-Ray Analysis and the Structure of Orgonic Molecules*, Cornell University Press, Ithaca, NY, 1979.

[54] Shoemaker, D. P., Donohue, J., Schomaker, V., and Corey, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 2328.

[55] (a) Paul, I. C. and Curtin, D. Y. *Science* **1975**, *187*, 19. (b) Curtin, D. Y. and Paul, I. C. *Chem. Rev.* **1981**, *81*, 525.

[56] Glusker, J. P. and Trublood, K. N. *Crystal Structure Analysis, A Primer*, 2nd ed., Oxford University Press, New York, 1985.

[57] Schlenk, W., Jr, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1965**, *4*, 139.

[58] Dobashi, A., Saito, N., Motoyama, Y., and Hara, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 307 .

[59] Kabachnik, M. I., Mastryukova T. A., Fedin, E. I., Vaisberg, M. S., Morozov, L. L., Petrovskii, P. V., and Shipov, A. E. *Usp. Khim.* **1978**, *47*, 1541; *Russ. Chem. Rev.* **1978**, *47*, 821.

[60] Weisman, G. R. "Nuclear Magnetic Resonance Anal sis Using Chiral Solvating Agents," in Morrison, J. D., ed., *Asymmetric Synthesis*, Academic Press, New York, 1983, Chap. 8.

[61] Horeau, A. and Guetté, J.-P. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 1923.

[62] Dobashi, A. and Hara, S. *Anal. Chem.* **1983**, *55*, 1805.

[63] Jursic, B. S. and Goldberg, S. I. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7172.

[64] Luchinat, C. and Roelens, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4873.

[65] Pasquier, M. L. and Marty, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 315.

[66] Vigneron, J. P., Dhaenens, M., and Horeau, A. *Tetrahedron* **1973**, *29*, 1055.

[67] Reuben, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2232.

[68] Dobashi, A., Motoyama, Y., Kinoshita, K., Hara, S., and Fukasaku, N. *Anal. Chem.* **1987**, *59*, 2209.

[69] Tsai, W.-L., Hermann, K., Hug, E., Rohde, B., and Dreiding, A. S. *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 2238.

[70] Carman, R. M. and Klika, K. D. *Aust. J. Chem.* **1991**, *44*, 895.

[71] Martens, J. and Bhushan, R. *J. Liq. Chromatogr.* **1992**, *15*, 1.

[72] Matusch, R. and Coors, C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 626.

[73] Záhorsky, U.-I. and Musso, H. *Chem. Ber.* **1973**, *106*, 3608.

[74] Fales, H. M. and Wright, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 2339.

[75] Winkler, F. J., Stahl, D., and Maquin, F. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 335.

[76] Baldwin, M. A., Howell, S. A., Welham, K. J., and Winkler, F. J. *Biomed Environ. Mass Spectrom.* **1988**, *16*, 357.

[77] Nikolaev, E. N., Goginashvili, G. T., Tal'rose, V. L., and Kostyanovsky, R. G. *Int. J. Mass Spectrom. Ion Processes* **1988**, *86*, 249.

[78] Zingg, S. P., Arnett, E. M., McPhail, A. T., Bothner-By, A. A., and Gilkerson, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1565.

[79] Van der Haest, A. D., Wynberg, H., Leusen, F. J. J., and Bruggink, A. *Recl. Trav. Chem. Pays-Bás* **1990**, *109*, 523.
[80] Valente, E. J., Zubrowski, J., and Eggleston, D. S, *Chirality* **1992**, *4*, 494.
[81] Arnett, E. M. and Zingg, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1221.
[82] Vögtle, F. and Knops, P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 958.
[83] Shinkai, S., Nishi, T., and Matsuda, T. *Chem. Lett.* **1991**, 437.
[84] Nishi, T., Ikeda, A., Matsuda, T., and Shinkai, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 339.
[85] Bruckner, S., Forni, A., Moretti, I., and Torre, G. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 1218.
[86] Forni, A., Moretti, I., Prosyanik, A. V., and Torre, G. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 588.
[87] Bucciarelli, M., Forni, A., Moretti, I., and Torre, G. *J. Chem. Soc, Perkin Trans 1* **1980**, 2152.
[88] Morrison, J. D. and Mosher, H. S. *Asymmetric Organic Reactions*, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, NJ, 1971, and American Chemical Society (reprint), Washington, DC.
[89] Toda, F. *Bioorg. Chem.* **1991**, *19*, 157.
[90] Holmstedt, B., Frank, H., and Testa, B., eds. *Chirality and Biological Activity*, Liss, New York, 1990.
[91] Pasteur, L. C. R. *Hebd. Seances Acad. Sci.* **1886**, *103*, 138.
[92] Greenstein, J. P. and Winitz, M. *Chemistry of the Amino Acids*, Vols. 1 and 2, Wiley, New York, 1961.
[93] Solms, J., Vuataz, L., and Egli, R. H. *Experientia* **1965**, *21*, 692.
[94] Shallenberger, R. S., Acree, T. E., and Lee, C. Y. *Nature* (*London*) **1969**, *221*, 555.
[95] Mazur, R. H., Schlatter, J. M., and Goldkamp, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 2684.
[96] Bentley, R. *Molecular Asymmetry in Biology*, Vol. 1, Academic Press, New York, 1969.
[97] Ohloff, G. *Experientia* **1986**, *42*, 271.
[98] Ohloff, G., Vial, C., Wolf, H. R., Job, K., Jégou, E., Polonsky, J., and Lederer, E. *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 1932.
[99] Ohloff, G. *Riechstoffe und Geruchssinn. Die molekulare Welt der Düfte*, Springer, Berlin, 1990, Chap. 2.3.7.
[100] Russell, G. F. and Hills, J. I. *Science* **1971**, *172*, 1043.
[101] Friedman, L. and Miller, J. G. *Science* **1971**, *172*, 1044.
[102] Leitereg, T. J., Guadagni, D. G., Harris, J., Mon, T. R., and Teranishi, R. *Nature* (*London*) **1971**, *230*, 455.
[103] Emberger, R. and Hopp, R. *Spec. Chem.* **1987**, *7*, 193.
[104] Theimer, E. T. and McDaniel, M. R. *J. Soc. Cosmet. Chem.* **1971**, *22*, 15.
[105] Beroza, M., ed. *Chemicals Controlling Insect Behavior*, Academic Press, New York, 1970.
[106] Tumlinson, J. H., Klein, M. G., Doolittle, R. E., Ladd, T. L., and Proveaux, A. T. *Science* **1977**, *197*, 789.
[107] Bordon, J. H., Chong, L., McLean, J. A., Slessor, K. N., and Mori, K. *Science* **1976**, *192*, 894.
[108] Silverstein, R. M. "Enantiomer Composition and Bioactivity of Chiral Semiochemicals in Insects," in Ritter, F. J., ed., *Chemiccl Ecology*: *Odour Communication in Animals*, Elsevier, Amsterdam, The Netherlands, 1979.

[109] Bruton, J., Horner, W. H., and Russ, G. A. *J. Biol. Chem.* **1967**, *242*, 813.

[110] Levin, G. V. U.S. Patent 4 262 032, Apr. 14, 1981; *Chem. Abstr.* **1981**, *95*, 78771h.

[111] Kaneko, T., Izumi, Y., Chibata, I., and Itoh, T., eds. *Synthetic Production ond Utilization of Amino Acids*, Koansha, Tokyo and Wiley, New York, 1974.

[112] Corrigan, J. J. *Science* **1969**, *164*, 142.

[113] Zwartouw, H. T. and Smith, H. *Biochem. J.* **1956**, *63*, 437.

[114] Glwysen, J. M., Strominger, J. L., and Tipper, D. J. "Bacterial Cell Wall," in Florkin, M. and Stotz, E. H., eds., *Comprehensive Biochemistry*, Vol. 26A, Elsevier, Amsterdam, The Netherlands, 1968.

[115] Brubaker, R. R. *Ann. Rev. Microbiol.* **1985**, *39*, 21.

[116] Cline, M. J. and Lehrer, R. I. *Proc. Natl. Acad Sci. USA* **1969**, *62*, 756.

[117] Abraham, E. P. "The Antibiotics," in Florkin, M. and Stotz, E. H., eds. *Comprehensive Biochemistry*, Vol. 11, Elsevier, Amsterdam, The Netherlands, 1963, p. 181.

[118] Chaves das Neves, H. J., Vasconcelos, A. M. P., and Costa, M. L. "Racemization of Wine Free Amino Acids as a Function of Bottling Age," in Holmstedt, B., Frank, H., and Testa, B., eds. *Chirality and Biological Activity*, Liss, New York, 1990, Chap. 12.

[119] Brückner, H. and Hausch, M. "D-Amino Acids in Food: Detection and Nutritional Aspects," in Holmstedt, B., Frank, H., and Testa, B., eds., *Chirality and Biological Activity*, Liss, New York, 1990, Chap. 11.

[120] Geiger, R. and Konig, W. "Configurational Modification of Peptide Hormones," in Holmstedt, B., Frank, H., and Testa, B., eds., *Chiraliry and Biological Activity*, Liss, New York, 1990, Chap. 21.

[121] Milton, R. C. deL., Milton, S. C. F., and Kent, S. B. H. *Science* **1992**, *256*, 1445.

[122] Petsko, G. A. *Science* **1992**, *256*, 1403.

[123] Ariëns, E. J. "Stereosel ectivity of Bioactive Agents: General Aspects," in Ariëns, E. J., Soudijn, W., and Timmermans, P. B. M. W. M., eds., *Stereochemistry and Biological Activity of Drugs*, Blackwell, Oxford, UK, 1983.

[124] Wainer, I. W. and Drayer, D. E., eds., *Drug Stereochemistry. Analytical Methods and Pharmacology*, Marcel Dekker, New York, 1988.

[125] Borman, S. *Chem. Eng. News* **1990**, *68*, 9.

[126] Stinson, S. C. *Chem. Eng. News* **1992**, *70* (Sept. 28, 1992), 46.

[127] Stinson, S. C. *Chem. Eng. News* **1993**, *71* (Sept. 27, 1993), 38.

[128] Stinson, S. C. *Chem. Eng.* News **1998**, *76*, (Sept. 21, 1998), 83.

[129] De Camp, W. H. *Chirality* **1989**, *1*, 2.

[130] Ariëns, E. J., Simonis, A. M., and van Rossum, J. M. "Drug-Receptor Interaction: Interaction of One or More Drugs with One Receptor System," in Ariëns, E. J., ed., *Molecular Pharmacology. The Mode of Action of Biologically Active Compounds*, Vol. 1, Academic Press, New York, 1964, p. 119.

[131] Sastry, B. V. R. *Annu. Rev. Pharmacol*, **1973**, *13*, 253.

[132] Patil, P. N., Miller, D. D., and Trendelenburg, U. *Pharmacol. Rev.* **1975**, *26*, 323.

[133] Lehmann, F. P. A., Rodrigues de Miranda, J. F., and Ariëns, E. J. *Prog. Drug Res.* **1976**, *20*, 101.

[134] Witiak, D, T. and Inbasekaran, M. N. "Optically Active Pharmaceuticals," in Grayson, M., ed. *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*, 3rd ed., Vol. 17, Wiley, New York, 1982.

[135] Ariëns, E. J. "Stereospecificity in Bioactive Agents: General Aspects," in Ariëns, E. J., van Rensen, J. J. S., and Welling, W., eds., *Stereoselectivity of Pesticides: Biological and Chemical Problems*, Elsevier, Amsterdam, The Netherlands, 1988, Chap. 3.

[136] Ariëns, E. J. *Trends Pharmacol. Sci*. **1986**, 7, 2000.

[137] Knabe, J., Rummel, W., Buech, H. P., and Franz, N. *Arzneim.-Forsch./Drug Res*. **1978**, *28* (Ⅱ), 1048.

[138] Draber, W. and Stetter, J. "Plant Growth Regulators," in *Chemistry and Agriculture*, Spec. Publ. No. 36, The Chemical Society, London, 1979.

[139] Barfnecht, C. F. and Nichols, D. E. *J. Med Chem*. **1972**, *15*, 109.

[140] Powell, J. R., Ambre, J. J., and Ruo, T. I. "The Efficacy and Toxicity of Drug Stereoisomers," in Wainer, I. W. and Drayer, D. E., eds., *Drug Stereochemistry. Analytical Methods and Pharmacology*, Marcel Dekker, New York, 1988.

[141] Easson, L. H. and Stedman, E. *Biochem. J*. **1933**, *27*, 1257.

[142] Bergman, M. *Science* **1934**, *79*, 439.

[143] Ogston, A. G. *Nature* (*London*) **1948**, *162*, 963.

[144] Dalgliesh, C. E. *J. Chem. Soc*. **1952**, 3940.

[145] Pfeiffer, C. C. *Science* **1956**, *124*, 29.

[146] Kumkumian, C. S. "The Use of Stereochemically Pure Pharmaceuticals: A Regulatory Point of View," in Wainer, I. W. and Drayer, D. S., eds. *Drug Stereochemistry. Analytical Methods and Pharmacology*, Marcel Dekker, New York, 1988, Chap. 12.

[147] Benschop, H. P. and De Jong, L. P. A. *Acc. Chem. Res*. **1988**, *21*, 368.

[148] *People* v. *Aston*, J. G. *California Appellate Reports*, *Third Dist*. **1984**, *154*, 818.

[149] Bonner, W. A. *Top Stereochem*. **1988**, *18*, 1. See also Bonner, W. A. "Origins of Molecular Chirality," in Ponnamperuma, C., ed., *Exobiology*, North-Holland, Amsterdam, The Netherlands, 1972.

[150] Avalos, M., Babiano, R., Cintas, P., Jimenez, J. L., and Palacios, J. C. *J. Chem. Soc. Chem. Commun*. **2000**, 887.

[151] Avalos, M., Babiano, R., Cintas, P., Jiménez, J. L., Palacios, J. C., and Barron, L. D. *Chem. Rev*. **1998**, *98*, 2391.

[152] Podlech, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*. **1999**, *38*, 477.

[153] Feringa, B. L. and van Delden, R. A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*. **1999**, *38*, 3418.

[154] Mason, S. F. *Nouv. J. Chem*. **1986**, *10*, 739. See also Mason, S. F. "The Origin of Biomolecular Chirality in Nature," in Krstulovic, A. M., ed., *Chiral Separations by HPLC. Applications to Pharmaceutical Compounds*, Horwood Chichester, UK, 1989, Chap. 1.

[155] Lee, T. D. and Yang, C. N. *Phys. Rev*. **1956**, *104*, 254.

[156] Wu, C. S., Ambler, E., Hayward, R. W., Hoppes, D. D., and Hudson, R. P. *Phys. Rev*. **1957**, *105*, 1413.

[157] Ulbricht, T. L. V. *Q. Rev. Chem. Soc*. **1959**, *13*, 48.

[158] Mislow, K. and Bickart, P. *Isr. J. Chem*. **1976**, *15*, 1.

[159] Rain, D. W. *J. Mol. Evol*. **1974**, *4*, 15.

[160] MacDermott, A. J. and Tranter, G. E. *Croat. Chem. Acta* **1989**, *62*, 165.

[161] Moradpour, A., Nicoud, J. F., Balavoine, G., Kagan, H., and Tsoucaris, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2353.

[162] Bernstein, W. J., Calvin, M., and Cubhardt, O. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 494.

[163] Kagan, H. B. and Fiaud, J. C. *Top. Stereochem.* **1978**, *10*, 175.

[164] Buchardt, O. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1974**, *13*, 179.

[165] Flores, J. J., Bonner, W. A., and Massey, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *99*, 3622.

[166] Matsuura, K., Inoue, S., and Tsurata, T. *Makromol. Chem.* **1965**, *85*, 284.

[167] Wald, G. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1957**, *69*, 152.

[168] Farina, M. *Top. Stereochem.* **1987**, *17*, 1.

[169] Akaike, T., Aogaki, Y., and Inoue, S. *Biopolymers* **1975**, *14*, 2577.

[170] Blair, N. E. and Bonner, W. A. *Origins Life* **1980**, *10*, 255.

[171] Blair, N. E., Dirbas, F. M., and Bonner, W. A. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 27.

[172] Yuki, H., Okamoto, Y., and Okamoto, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6356.

[173] Green, M. M., Reidy, M. P., Johnson, R. J., Darling, G., O'Leary, D. J., and Wilson, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6452.

[174] Green, M. M., Andreola, C., Muñoz, B., Reidy, M. P., and Zero, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4063.

[175] Green, M. M., Lifson, S., and Teramoto, A. *Chirality* **1991**, *3*, 285.

[176] Nógradi, M. *Stereochemistry*, Pergamon, Oxford, UK, 1981.

[177] Hálevi, E. A. *Chem. & Eng, News* **1992**, *70* (Oct. 26), 2.

[178] Farmer, R. F. and Hamer, J. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 2418.

[179] Thaisrivongs, S. and Seebach, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7407.

[180] Raban, M. and Mislow, K. *Top. Stereochem*, **1967**, *2*, 199.

[181] Horeau, A. *Tetrahedron. Lett.* **1969**, 3121.

[182] Guetté, J.-P., Perlat, M., Capillon, J., and Boucherot, D. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 2411.

[183] Pittman, C. U., Jr., Kawabata, Y., and Flowers, L. I. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 473.

[184] Consiglio, G., Pino, P., Flowers, L. I., and Pittmann, C. U., Jr. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 612.

[185] Ács, M. "Chiral Recognition in the Light of Molecular Associations," in Simonyi, M., ed., *Problems and Wonders of Chiral Molecules*, Akadémiai Kiadó, Budapest, Hungary, 1990, pp. 111～123.

[186] Guetté, J. P., Boucherot, D., and Horeau, A. *C. R. Seances Acad. Sci. Ser. C* **1974**, *278*, 1243.

[187] Morozov, L. L., Vetrov, A. A., Vaisberg, M. S., and Kuz'min, V. V. *Dokl. Akad Nauk. SSSR* **1979**, *247*, 875 [Enal. Trans. 1980, 655].

[188] Gaudemer, A. "Determination of Configurations by NMR Spectroscopy Methods," in Kagan, H. B., ed., *Stereochemistry. Fundamentals and Methods*, Vol. 1, Thieme, Stuttgart, Germany, 1977.

[189] Rinaldi, P. L. *Prog. Nucl. Magn. Res. Spectrosc.* **1982**, *15*, 291.

[190] Yamaguchi, S. "Nuclear Magnetic Resonance Analysis Using Chiral Derivatives," in Morrison, J. D., ed., *Asymmetric Synthesis*, Vol. 1, Academic Press, New York, 1983, Chap. 7.

[191] Parker, D. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1441.

[192] Parker, D. and Taylor, R. J. "Analytical Methods: Determination of Enantiomeric Purity," in Aitken, R. A. and Kilényi, S. N., eds., *Asymmetric Synthesis*, Blackie, London, 1992, Chap. 3.
[193] Raban, M. and Mislow, K. *Tetrahedron Lett*. **1965**, 4249.
[194] Jacobus, J., Raban, M., and Mislow, K. *J. Org, Chem*. **1968**, *33*, 1142.
[195] Jacobus, J. and Raban, M. *J. Chem. Educ*. **1969**, *46*, 351.
[196] Jacobus, J. and Jones, T. B. *J. Am. Chem. Soc*. **1970**, *92*, 4583.
[197] Galpin, D. R. and Huitric, A. C. *J. Org. Chem*. **1968**, *33*, 921.
[198] Cochran, T. G. and Huitric, A. C. *J. Org. Chem*. **1971**, *36*, 3046.
[199] Dale, J. A. and Moser, H. S. *J. Am. Chem. Soc*. **1973**, *95*, 512.
[200] Dale, J. A., Dull, D. L., and Mosher, H. S. *J. Org. Chem*. **1969**, *34*, 2543.
[201] Guerrier, L., Royer, J., Grierson, D. S., and Husson, H.-P. *J. Am. Chem. Soc*. **1983**, *105*, 7754.
[202] Pohl, L. R. and Trager, W. F. *J. Med. Chem*. **1973**, *16*, 475.
[203] Anderson, R. C. and Shapiro, M. J. *J. Org. Chem*. **1984**, *49*, 1304.
[204] Kato, N. *J. Am. Chem. Soc*. **1990**, *112*, 254.
[205] Johnson, C. R., Elliott, R. C., and Penning, T. D. *J. Am. Chem. Soc*. **1984**, *106*, 5019.
[206] Alexakis, A., Mutti, S., and Mangeney, P. *J. Org. Chem*. **1992**, *57*, 1224.
[207] Cullis, P. M., Iagrossi, A., Rous, A. J., and Schilling, M. B. *J. Chem. Soc. Chem. Commun*. **1987**, 996.
[208] Ten Joeve, W. and Wynberg, H. *J. Org. Chem*. **1985**, *50*, 4508.
[209] Dale, J. A. and Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc*. **1969**, *90*, 3732.
[210] Pirkle, W. H. and Simmons, K. A. *J. Org. Chem*. **1981**, *46*, 3239.
[211] Takeuchi, Y., Itoh, N., and Amaya, K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun*. **1992**, 1514.
[212] Takeuchi, Y., Itoh, N., Satoh, T., Koizumi, T., and Yamaguchi, K. *J. Org. Chem*. **1993**, *58*, 1812.
[213] Raban, M. and Mislow, K. *Tetrahedron Lett*. **1966**, 3961.
[214] Gerlach, H. and Zagalak, B. *J. Chem, Soc. Chem. Commun*. **1973**, 274.
[215] Gerlach, H. *Helv. Chem. Acta* **1966**, *49*, 2481.
[216] Morrill, T. C. "An Introduction to Lanthanide Shift Reagents," in Morrill, T. C., ed., *Lanthanide Shift Reagents in Stereochemical Analysis*, VCH, Deerfield Beach, FL, 1986, Chap. 1.
[217] Laszlo, P. *Prog. NMR Spectrosc*. **1967**, *3*, 231.
[218] Kalyanam, N. *J. Chem. Educ*. **1983**, *60*, 635.
[219] Armarego, W. L. F., Millow, B. A., and Pendergast, W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1976**, 2229.
[220] Merckx, E. M., Lepoivre, J. A., Lemiére, G. L., and Alderweireldt, F-C. *Org. Magn. Reson*. **1983**, *21*, 380.
[221] Yamaguchi, S., Yasuhara, F., and Kabuto, K. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 1363.
[222] Rice, K. and Brossi, A. *J. Org. Chem*. **1980**, *45*, 592.
[223] Hauser, F. M., Rhee, R. P., and Ellenberger, S. R. *J. Org. Chem*. **1984**, *49*, 2236.
[224] Nabeya, A. and Endo, T. *J. Org. Chem*. **1988**, *53*, 3358.
[225] Chan, T. H., Peng, Q.-J., Wang, D., and Guo, J. A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun*. **1987**,

325.
[226] Terunuma, D., Kato, M., Kamei, M., Uchida, H., and Nohira, H. *Chem. Lett.* **1985**, 13.
[227] Saigo, K., Sugiura, I., Shida, I., Tachibana, K., and Hasegawa, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 2915.
[228] Mamlok, L., Marquet, A., and Lacombe, L. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 1039.
[229] Paquette, L. A., Ley, S. V., and Farnham, W. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 312.
[230] Rosen, T., Watanabe, M., and Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3657.
[231] Smaardijk, A. D. Ph.D. Dissertation, University of Groningen, Groningen, The Netherlands, 1986, Chap. 4.
[232] Kruizinga, W. H., Bolster, J., Kellogg, R. M., Kamphuis, J., Boesten, W. H. J., Meijer, E. M., and Schoemaker, H. E. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1826.
[233] Silks, L. A., Ⅲ, Peng, J., Odom, J. D., and Dunlap, R. B. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6733.
[234] Hiemstra, H. and Wynberg, H. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 2183; see also Hiemstra, H. Ph.D. Dissertation, University of Groningen, Groningen, The Netherlands, 1980, p. 62.
[235] Ten Hoeve, W. and Wynberg, H. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1508.
[236] Meyers, A. I., Williams, D. R., Erickson, G. W., White, S., and Druelinger, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3081.
[237] Cuvinot, D., Mangeney, P., Alexakis, A., Normant, J.-F., and Lellouche, J.-P. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2420.
[238] Saigo, K., Sekimoto, K., Yonezawa, N., Ishii, F., and Hasegawa, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 1006.
[239] Meyers, A. I., White, S. K., and Fuentes, L. M. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3551.
[240] Horeau, A. and Guetté, J.-P. *C. R. Seances Acad. Sci. ser C* **1968**, *267*, 257.
[241] Fulwood, R. and Parker, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 25.
[242] Feringa, B. L., Smaardijk, A., and Wynberg, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4798.
[243] Pirkle, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1837.
[244] Burlingame, T. G. and Pirkle, W. H. *J. Am. Chem, Soc.* **1966**, *88*, 4294.
[245] Pirkle, W. H. and Hoover, D. J. *Top. Stereochem.* **1982**, *13*, 263.
[246] Pirkle, W. H. and Beare, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 5150.
[247] Strekowski, L., Visnick, M., and Battiste, M. A. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4836.
[248] Deshmukh, M., Duñach, E., Juge, S., and Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3467.
[249] Toda, F., Toyotaka, R., and Fukuda, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 303.
[250] Duñach, E. and Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2649.
[251] Nishio, M. *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo) **1969**, *17*, 262.
[252] Buist, P. H. and Marecak, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5073.
[253] Toda, F., Mori, K., and Sato, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 4167.
[254] Toda, F., Mori, K., Okada, J., Node, M., Itoh, A., Oomine, K., and Fuji, K. *Chem. Lett.* **1988**, 131.
[255] Rosini, C., Uccello-Barretta, G., Pini, D., Abete, C., and Salvadori, P. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4579.
[256] Wilen, S. H., Qi, J. Z., and Williard, P. G. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 485.

[257] Jursic, B. S. and Goldberg, S. I. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7370.
[258] Salvadori, P., Pini, D., Rosini, C., Bertucci, C., and Uccello-Barretta, G. *Chirality* **1992**, *4*, 43.
[259] Greatbanks, D. and Pickford, R. *Mogn. Reson. Chem.* **1987**, *25*, 208.
[260] Jennison, C. P. R. and Mackay, D. *Can. J. Chem.* **1973**, *51*, 3726.
[261] Wenzel, T. J. *NMR Shift Reogents*, CRC Press, Boca Raton, FL, 1987.
[262] Pirkle, W. H. and Sikkenga, D. L. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3430.
[263] Wenzel, T. J., Morin, C. A., and Brechting, A. A. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3594.
[264] Sullivan, G. R. *Top. Stereochem.* **1978**, *10*, 287.
[265] Corfield, J. R. and Trippett, S. *J. Chem. Soc. D.* **1971**, 721.
[266] Whitesides, G. M. and Lewis, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 6979; *ibid.* **1971**, *93*, 5914.
[267] Fraser, R. R., Petit, M. A., and Saunders, J. K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1971**, 1450.
[268] Goering, H. L., Eikenberry, J. N., and Koermer, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 5913.
[269] Goering, H. L., Eikenberry, J. N., Koermer, G. S., and Lattimer, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1493.
[270] Reuben, J. and Elgavish, G. A. "Shift Reagents and NMR of Paramagnetic Lanthanide Complexes," in Gschneidner, K. A., Jr. and Eyring, L., eds., *Handbook on the Physics and Chemistry of Rare Earths*, Vol. 4, Elsevler, Amsterdam, The Netherlands, 1979.
[271] Fraser, R. R. "Nuclear Magnetic Resonance Analysis Using Chiral Shift Reagents," in Morrison, J. D., ed. *Asymmetric Synthesis*, Vol. 1, Academic Press, New York, 1983, Chap. 9.
[272] (a) Schurig, V. *Kontakte (Darmstadt)* **1985**, [1], 54; (b) *ibid.* **1985**, [2], 22.
[273] McCreary, M. D., Lewis, D. W., Wernick, D. L., and Whitesides, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1038.
[274] Wilson, W. K., Scallen, T. J., and Morrow, C. J. *J. Lipid Res.* **1982**, *23*, 645.
[275] Peterson, P. E. and Stepanian, M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1907.
[276] Bulsing, J. M., Sanders, J. K. M., and Hall, L. D. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 1201.
[277] Anet, F. A. L. and Bourri, A. J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 760.
[278] Ho, T.-L. *Hard and Soft Acids and Bases Principle in Organic Chemistry*, Academic Press, New York, 1977.
[279] Offermann, W. and Mannschreck, A. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3227.
[280] Wenzel, T. J. and Sievers, R. E. *Anal. Chem.* **1981**, *53*, 393.
[281] Wenzel, T. J. and Sievers, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 382.
[282] Wenzel, T. J. and Lalonde, D. R., Jr. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1951.
[283] Mannschreck, A., Munninger, W., Burgemeister, T., Gore, J., and Cazes, B. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 399.
[284] Peterson, P. E. and Jensen, B. L. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5711.
[285] Wenzel, T. J. "Binuclear Lanthanide (Ⅲ) - Silver (Ⅰ) NTMR Shift Reagents," in Morrill, T. C., ed., *Lanthanide Shift Reagents in Stereochemical Analysis*, VCH, Deerfield Beach, FL, 1986, Chap. 5.
[286] Eliel, E. L. and Ko, K.-Y. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3547.
[287] Sweeting, L. M., Crans, D. C., and Whitesides, G. M. *J. Org. Chem.*.**1987**, *52*, 2273.
[288] Eliel, E. L., Alvarez, M. T., and Lynch, J. E. *Nouv. J. Chem.* **1986**, *10*, 749.

[289] Peters, J. A., Vijverberg, C. A. M., Kieboom, A. P. G., and van Bekkum, H. *Tetrahedron Lett*. **1983**, *24*, 3141.
[290] Kabuto, K. and Sasaki, Y. *J. Chem. Soc. Chem. Commun*. **1984**, 316.
[291] Kabuto, K, and Sasaki, Y. *J. Chem. Soc. Chem. Commun*. **1987**, 670.
[292] Goe, G. L. *J. Org. Chem*. **1973**, *38*, 4285.
[293] Fraser, R. R., Petit, M. A., and Miskow, M. *J. Am. Chem. Soc*. **1972**, *94*, 3253.
[294] Alvarez, C., Barkaoui, L., Goasdoue, N., Daran, J. C., Platzer, N., Rudler, H., and Vaissermann, J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun*. **1989**, 1507.
[295] Casanova, J., Jr. and Corey, E. J. *Chem. Ind.* (*London*) **1961**, 1664.
[296] Weygard, F., Kolb, B., Prox, A., Tilak, M., and Tomida, I. *Z. Physiol. Chem*. **1960**, *322*, 38.
[297] Allenmark, S. G. *Chromatographic Enantioseparation: Methods ond Applications*, 2nd ed., Ellis Horwood, New York, 1991.
[298] Schurig, V. "Gas Chromatographic Methods," in Morrison, J. D., ed. *Asymmetric Synthesis*, Vol. 1, Academic Press, New York, Chap. 5.
[299] Karger, B. L., Stern, R. L., and Keane, W. *Anal. Chem*. **1967**, *39*, 228.
[300] Rose, H. C., Stern, R. L., and Karger, B. L. *Anal. Chem*. **1966**, *38*, 469.
[301] Ayers, G. S., Mossholder, J. H., and Monroe, R. E. *J. Chromatogr*. **1970**, *51*, 407.
[302] Halpern, B. and Westley, J. W. *Chem. Commun*. **1966**, 34.
[303] Halpern, B. and Westley, J. W. *Chem. Commun*. **1965**, 246.
[304] Halpern, B. and Westley, J. W. *Chem. Commun*. **1965**, 421.
[305] Westley, J. W. and Halpern, B. *J. Org. Chem*. **1968**, *33*, 3978.
[306] Hauser, F. M., Coleman, M. L., Huffman, R. C., and Carroll, F. I. *J. Org. Chem*. **1974**, *39*, 3426.
[307] Hirota, K., Koizumi, H., Hironaka, Y., and Isumi, Y. *Bull Chem. Soc. Jpn*. **1976**, *49*, 289.
[308] Walther, W., Vetter, W., Vecchi, M., Schneider, H., Müller, R. K., and Netscher, T. *Chimia* **1991**, *45*, 121.
[309] Sonnet, P. E. *J. Org. Chem*. **1987**, *52*, 3477.
[310] Högberg, H.-E., Hedenstrom, E., Fägerhag, J., and Servi, S. *J. Org. Chem*. **1992**, *57*, 2052.
[311] Saucy, G., Borer, R., Trullinger, D. P., Jones, J. B., and Lok, K. P. *J. Org. Chem*. **1977**, *42*, 3206.
[312] Brooks, C. J. W., Gilbert, M. T., and Gilbert, J. D. *Anal. Chem*. **1973**, *45*, 896.
[313] Pereira, W. E., Jr., Solomon, M., and Halpern, B. *Aust. J. Chem*. **1971**, *24*, 1103.
[314] Furuta, K., Shimizu, S., Miwa, Y., and Yamamoto, H. *J. Org. Chem*. **1989**, *54*, 1481.
[315] Leitch, R. E., Rothbart, H. L., and Rieman, W. M., Ⅲ. *Talanta* **1968**, *15*, 213.
[316] Lindner, W. "Indirect Separation of Enantiomers by Liquid Chromatography," in Zief, M. and Crane, L. J., eds., *Chromatographic Chiral Separations*, Marcel Dekker, New York, 1988, Chap. 4.
[317] Ahnoff, M. and Einarsson, S. "Chiral Derivatization," in Lough, W. J., ed., *Chiral Liquid Chromatography*, Blackie, Glasgow, UK, 1989, Chap. 4.
[318] Cook, C. E. *Pharm. Int*. **1985**, *6*, 302.
[319] Goldman, M., Kustanovich, Z., Weinstein, S., Tishbee, A., and Gil-Av, E. *J. Am, Chem. Soc*. **1982**, *104*, 1093.

[320] Köhler, J. and Schomburg, G. *Chromatographia* **1981**, *14*, 559.
[321] Köhler, J. and Schomburg, G. *J. Chromatogr.* **1983**, *255*, 311.
[322] Helmchen, G., Nill, G., Flockerzi, D., Schuhle, W., and Youssef, M. S. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 62. Helmchen, G. Nill, G., Flockerzi, D., and Youssef, M. S. K. *ibid.* **1979**, *18*, 63. Helmchen, G. and Nill, G. *ibid.* **1979**, *18*, 65.
[323] Pirkle, W. H. and Finn, J. "Separations of Enantiomers by Liquid Chromatographic Methods," in Morrison, J. D., ed., *Asymmetric. Synthesis*, Vol. 1, Academic Press, New York, 1983, Chap. 6.
[324] (a) Helmchen, G., Ott, R., and Sauber, K. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 3873. (b) Helmchen, G., Völter, H., and Schuhle, W. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 1417.
[325] Helmchen, G. and Strubert, W. *Chromatographia* **1974**, *7*, 713.
[326] Lochmüller, C. H. and Souter, R. W. *J. Chromatogr.* **1975**, *113*, 283.
[327] Lindner, W. *Chimia* **1981**, *35*, 294.
[328] Wainer, I. W. and Doyle, T. D. *LC, Liq. Chromatogr. HPLC Mag.* **1984**, *2*, 88.
[329] Souter, R. *Chromatographic Separations of Stereoisomers*, CRC Press, Boca Raton, FL, 1985.
[330] Testa, B. and Jenner, P. "Stereochemical Methodology," in Garrett, E. R. and Hirtz, J. L., eds., *Drug Fate and Metabolism: Methods and Techniques*, Vol. 2, Marcel Dekker, New York, 1978.
[331] Gal, J. *LC-GC* **1987**, *5*, 106.
[332] Görög, S. "Enantiomeric Derivatization," in Lingeman, H. and Underberg, W. J. M., eds., *Detection-Oriented Derviatization Techniques in Liquid Chromatography*, Marcel Dekker, New York, 1990, Chap. 5.
[333] Szepesi, G. "Ion-Pairing," in Lough, W. J., ed., *Chiral Liquid Chromatography*, Blackie, Glasgow, UK, 1989, Chap. 11.
[334] Pettersson, C. "Formation of Diastereomeric Ion-Pairs," in Krstulovic, A. M., ed., *Chiral Separations by HPLC Applications to Pharmaceutical Compounds*, Horwood, Chichester, UK, 1989, Chap. 6.
[335] Pirkle, W. H. and Sikkenga, D. L. *J. Chromatogr.* **1976**, *123*, 400.
[336] Dobashi, Y., Dobashi, A., and Hara, S. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 329.
[337] Dobashi, Y. and Hara, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3406.
[338] Pettersson, C. and Schill, G. *J. Chromatogr.* **1981**, *204*, 179.
[339] Pettersson, C. *J. Chromatogr.* **1984**, *316*, 553.
[340] Hare, P. E. and Gil-Av, E. *Science* **1979**, *204*, 1226.
[341] Gil-Av, E., Feibush, B., and Charles-Sigler, R. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 1009.
[342] Gil-Av, E. *J. Chromatogr. Libr.* **1985**, *32*, 111.
[343] Testa, B. *Zenobiotica* **1986**, *16*, 265.
[344] Eliel, E. L. *Stereochemistry of Carbon Compounds*, McGraw-Hill, New York, 1962.
[345] Feibush, B. and Grinberg, N. "The History of Enantiomeric Resolution,"in Zief, M. and Crane, I. J., eds., *Chromatographic Chiral Separations*, Marcel Dekker, New York, 1988, Chap. 1.
[346] Armstrong, D. W. *LC-GC* **1992**, *10*, 249.
[347] Krstulovic, A. M., ed. *Chiral Separations by HPLC. Applicotions to Pharmaceutical Compounds*, Horwood, Chichester, UK, 1989.
[348] Allenmark, S. *J. Biochem. Biophys. Methods* **1984**, *9*, 1.

[349] Wainer, I. W. *Trends Anal. Chem.* **1987**, *6*, 125.
[350] Wainer, I. W. *LC-GC* **1989**, *7*, 378.
[351] Mikes, F., Boshart, G., and Gil-Av, E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, *99*; *J. Chromatogr.* **1976**, *122*, 205.
[352] Feibush, B. and Gil-Av, E. *Tetrahedron* **1970**, *26*, 1361.
[353] König, W. A. *The Practice of Enantiomer Separation by Capillary Gas Chromatography*, Hüthig, Heidelberg, Germany, 1987.
[354] König, W. A. *HRC CC*, *J. High Resolut. Chromatogr. Chromatogr. Commun.* **1982**, *5*, 588.
[355] Schurig, V. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 747.
[356] Schurig, V. *Kontakte (Darmstadt)* **1986**, [1], 3.
[357] Frank, H., Nicholson, G. J., and Bayer, E. *J. Chromatogr. Sci.* **1977**, *15*, 174.
[358] Stölting, K. and König, W. A. *Chromatographia* **1976**, *9*, 331.
[359] König, W. A., Lutz, S., and Wenz, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 979.
[360] König, W. A., Lutz, S., Wenz, G., Görgen, G., Neumann, C., Gäbler, A., and Boland, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 178.
[361] König, W. A. *Nach. Chem. Tech. Lab.* **1989**, *37*, 471.
[362] König, W. A. and Lutz, S. "Gas Chromatographic Enantiomer Separation with Modified Cyclodextrins," in Holmstedt, B., Frank, H., and Testa, B., eds., *Chirality and Biological Activity*, Liss, New York, 1990, Chap. 4.
[363] Schurig, V. and Nowotny, H.-P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 939.
[364] Meinwald, J., Thompson, W. R., Pearson, D. L., König, W. A., Runge, T., and Francke, W. *Science* **1991**, *251*, 560.
[365] Armstrong, D. W., Li, W., Chang, C.-D., and Pitha, *J. Anal. Chem.* **1990**, *62*, 914.
[366] Armstrong, D. W., Li, W., and Pitha, *J. Anal. Chem.* **1990**, *62*, 214.
[367] Bonner, W. A. *J. Chromatogr. Sci.* **1973**, *11*, 101.
[368] Frank, H., Nicholson, G. J., and Bayer, E. *J. Chromatogr.* **1978**, *167*, 187.
[369] Zief, M. and Crane, L. J., eds. *Chromatographic Chiral Separations*, Marcel Dekker, New York, 1988.
[370] Lough, W. J., ed., *Chiral Liquid Chromatography*, Blackie, Glasgow, UK, 1989.
[371] Ahuja, S., ed., *Chiral Separations by Liquid Chromatography*, ACS Symposium Series 471, American Chemical Society, Washington, DC, 1991.
[372] Krull, I. S. *Adv. Chromatogr.* **1978**, *16*, 175.
[373] Audebert, R. *J. Liq. Chromatogr.* **1979**, *2*, 1063.
[374] Blaschke, G. *Angew. Chem. Int. Ed Engl.* **1980**, *19*, 13.
[375] Davankov, V. A., Kurganov, A. A., and Bochkov, A. S. *Adv. Chromatogr.* **1983**, *22*, 71.
[376] Pirkle, W. H. and Pochapsky, T. C. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 347.
[377] Wainer, I. W. *Chromatogr. Forum* **1986**, *1*, 55.
[378] Davankov, V. A. *Adv. Chromatogr.* **1980**, *18*, 139.
[379] Beitler, U. and Feibush, B. *J. Chromatogr.* **1976**, *123*, 149.
[380] Davankov, V. A. *Chromatographia* **1989**, *27*, 475.
[381] Finn, J. M. "Rational Design of Pirkle-Type Chiral Stationary Phases," in Zief, M. and Crane, L. J.,

eds., *Chromatographic Chiral Separations*, Marcel Dekker, New York, 1988, Chap. 3.

[382] Doyle, T. D. "Synthetic Multiple-Interaction Chiral Bonded Phases," in Lough, W. J., ed., *Chiral Liquid Chromatography*, Blackie, Glasgow, UK, 1989, Chap. 6.

[383] Macaudière, P., Lienne, M., Tambuté, A., and Caude, M. "Pirkle-Type and Related Chiral Stationary Phases for Enantiomeric Resolutions," in Krstulovic, A. M., ed., *Chiral Separations by HPLC, Applications to Pharmaceutical Compounds*, Horwood, Chichester, UK, 1989, Chap. 14.

[384] Pirkle, W. H. and Pochapsky, T. C. *Chromatogr. Sci*. **1990**, *47*, 783.

[385] Perrin, S. R. and Pirkle, W. H. "Commercially Available Brush-Type Chiral Selectors for the Direct Resolution of Enantiomers," in Ahuja, S., ed., *Chiral Separations by Liquid Chromatography*, ACS Symposium Series 471, American Chemical Society, Washington, DC, 1991, Chap. 3.

[386] Pirkle, W. H. and House, D. W. *J. Org. Chem*. **1979**, *44*, 1957.

[387] Pirkle, W. H., House, D. W., and Finn, J. M. *J. Chromatogr*. **1980**, *192*, 143.

[388] Pirkle, W. H. and Pochapsky, T. C. *J. Am. Chem. Soc*. **1986**, *108*, 352.

[389] Pirkle, W. H., Pochapsky, T. C., Mahler, G. S., Corey, D. E., Reno, D. S., and Alessi, D. M. *J. Org. Chem*. **1986**, *51*, 4991.

[390] Pirkle, W. H. and Finn, J. M. *J. Org. Chem*. **1981**, *46*, 2935.

[391] Pirkle, W. H., Finn, J. M., Hamper, B. C., Schreiner, J., and Pribish, J. R. "A Useful and Conveniently Accessible Chiral Stationary Phase for the Liquid Chromatographic Separation of Enantiomers," in Eliel, E. L. and Otsuka, S., eds., *Asymmetric Reactions and Processes in Chemistry*, ACS Symposium Series, No. 185, American Chemical Society, Washington, DC, 1982, Chap. 18.

[392] Pirkle, W. H., Finn, J. M., Schreiner, J. L., and Hamper, B. C. *J. Am. Chem. Soc*. **1981**, *103*, 3964.

[393] Pirkle, W. H. and Schreiner, J. L. *J. Org. Chem*. **1981**, *46*, 4988.

[394] Pirkle, W. H. and Welch, C. J. *J. Org. Chem*. **1984**, *49*, 138.

[395] Pirkle, W. H., Welch, C. J., and Hyun, M. H. *J. Org. Chem*. **1983**, *48*, 5022.

[396] Pirkle, W. H., Welch, C. J., Mahler, G. S., Meyers, A. I., Fuentes, L. M., and Boes, M. *J. Org. Chem*. **1984**, *49*, 2504.

[397] Evans, D. A., Mathre, D. J., and Scott, W. L. *J. Org. Chem*. **1985**, *50*, 1830.

[398] Pirkle, W. H. *Tetrahedron Lett*. **1983**, *24*, 5707 .

[399] *Supelco Reporter* Ⅳ (2) 1, Supelco, Inc., Bellefonte, PA, 1985.

[400] Dobashi, A., Oka, K., and Hara, S. *J. Am. Chem. Soc*. **1980**, *102*, 7122.

[401] Dobashi, A., Dobashi, Y., and Hara, S. "Liquid Chromatographic Separation of Enantiomers by Hydrogen-Bonding Association," in Ahuja, S., ed., *Chiral Separations by Liquid Chromatography*, ACS Symposium Series 471 , American Chemical Society, Washington, DC, 1991, Chap, 10.

[402] Pirkle, W. H. and Hyun, M. H. *J. Org. Chem*. **1984**, *49*, 3043.

[403] Pirkle, W. H. and Hyun, M. H. *J. Chromatogr*, **1985**, *322*, 309.

[404] Pirkle, W. H., Hyun, M. H., and Bank, B. *J. Chromatogr*. **1984**, *316*, 585.

[405] Rosini, C., Bertucci, C., Pini, D., Altemura, P., and Salvadori, I. *Tetrahedron Lett*. **1985**, *26*, 3361.

[406] Allenmark, S. *LC, Liq. Chromatogr, HPLC Mag*. **1985**, *3*, 348, 352.

[407] Allenmark, S., Bomgren, B., and Boren, H. *J. Chromatogr*. **1983**, *264*, 63.

[408] Hermansson, J. *J. Chromatogr.* **1983**, *269*, 71.
[409] Hermansson, J. *J. Chromatogr.* **1984**, *298*, 67.
[410] Hermansson, J. *J. Chromatogr.* **1985**, *325*, 379.
[411] Hermansson, J. and Schill, G. "Resolution of Enantiomeric Compounds by Silica Bonded α_1-Acid Glycoprotein," in Zief, M. and Crane, L. J., eds., *Chromatographic Chiral Separations*, Marcel Dekker, New York, Chap. 10.
[412] Wainer, I. W., Barkan, S. A., and Schill, G. *LC, Liq. Chromatogr. HPLC Mag.* **1986**, *4*, 422.
[413] Hesse, G. and Hagel, R. *Chromatographia* **1976**, *6*, 277.
[414] Hesse, G. and Hagel, R. *Chromatographia* **1976**, *9*, 62.
[415] Hesse, G. and Hagel, R. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1976**, 996.
[416] Shibata, T., Okamoto, I., and Ishii, K. *J. Liq. Chromatogr.* **1986**, *9*, 313.
[417] Ichida, A. and Shibata, T. "Cellulose Derivatives as Stationary Chiral Phases," in Zief, M. and Crane, L. J., eds., *Chromatographic Chiral Separations*, Marcel Dekker, New York, 1988, Chap. 9.
[418] Johns, D. M. "Binding to Cellulose Derivatives," in Lough, W. J., ed., *Chiral Liquid Chromatography*, Blackie, Glasgow, UK, 1989, Chap. 9.
[419] Frejd, T. and Klingsted, J. *Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 1021.
[420] Pettersson, I. and Berg, U. *J. Chem. Res. Synop.* **1984**, 208.
[421] Blaschke, G., Kraft, H. P., and Markgraf, H. *Chem. Ber.* **1983**, *116*, 3611.
[422] Okamoto, Y., Kawashima, M., and Hatada, K. *J. Am Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5357.
[423] Okamoto, Y., Kawashima, M., Yamamoto, K., and Hatada, K. *Chem. Lett.* **1984**, 739.
[424] Wulff, G., Sczepan, R., and Steigel, A. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1991.
[425] Wulff, G. and Minarik, M. "Tailor-Made Sorbents: A Modular Approach to Chiral Separations," in Zief, M. and Crane, L. J., eds., *Chromatographic Chiral Separations*, Marcel Dekker, New York, 1988, Chap. 2.
[426] Sellergren, B. and Andersson, L. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3381.
[427] Wulff, G. and Schauhoff, S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 395.
[428] Fischer, L., Müller, R., Ekberg, B., and Mosbach, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9358.
[429] Armstrong, D. W. and DeMond, W. *J. Chromatogr. Sci.* **1984**, *22*, 411.
[430] Armstrong, D. W. U.S. Patent 4 539 399, Sept. 3, 1985; *Chem. Abstr.* **1985**, *103*, 226754f.
[431] Armstrong, D. W., Ward, T. J., Czech, A., Czech, B. P., and Bartsch, R. A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5556.
[432] Ward, T. J. and Armstrong, D. W. "Cyclodextrin-Stationary Phases," in Zief, M. and Crane, L. J., eds., *Chromatographic Chiral Separations*, Marcel Dekker, New York, 1988, Chap. 5.
[433] Armstrong, D. W., DeMond, W., and Czech, B. P. *Anal. Chem.* **1985**, *57*, 481.
[434] Hinze, W. L., Riehl, T. E., Armstrong, D. W., DeMond, W., Alak, A., and Ward, T. *Anal. Chem.* **1985**, *57*, 237.
[435] Okamoto, Y., Suzuki, K., Ohta, K., Hatada, K., and Yuki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4763.
[436] Okamoto, Y. *CHEMTECH* **1987**, *17*, 176.
[437] Okamoto, Y. and Hatada, K. "Optically Active Poly(Triphenylmethyl Methacrylate) as a Chiral Stationary Phase," in Zief, M. and Crane, L. J., eds., *Chromatographic Chiral Separations*, Marcel Dekker,

New York, 1988, Chap. 8.

[438] Johns, D. M. "Binding to Synthetic Polymers," in Lough, W. J., ed., *Chiral Liquid Chromatography*, Blackie, Glasgow, UK, 1989, Chap. 10.

[439] Gur, E., Kaida, Y., Okamoto, Y., Biali, S. E., and Rappoport, Z. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3689.

[440] Wallingford, R. A. and Ewing, A. G. "Capillary Electrophoresis," in Giddings, J. C., Grushka, E., and Brown, P. R., eds., *Advances in Chromatography*, Vol. 29, Marcel Dekker, New York, 1989, Chap. 1.

[441] (a) Gübitz, C. and Schmid, M. G. *Enantiomer* **2000**, *5*, 5. (b) Camilleri, P., Brown, R., and Okafo, G. *Chem. Brit.* **1992**, *28*, 800.

[442] Gassmann, E., Kuo, J. E., and Zare, R. N. *Science* **1985**, *230*, 813.

[443] Gozel, P., Gassmann, E., Michelsen, H., and Zare, R. N. *Anal. Chem.* **1987**, *59*, 44.

[444] Terabe, S. *Trends Anal. Chem.* **1989**, *8*, 129.

[445] Nishi, H. and Terabe, S. *Electrphoresis* (*Weinheim*) **1990**, *11*, 691.

[446] Mislow, K. *Introduction to Stereochemistry*, Benjamin, New York, 1965.

[447] Price, V. E. and Greenstein, J. P. *J. Biol. Chem.* **1948**, *175*, 969.

[448] Bergmeyer, H. U., ed., *Methods of Enzymatic Analysis*, 3rd ed., Vols. Ⅵ-Ⅷ, VCH, Weinheim, Germany, 1984～1985.

[449] Gawehn, K. "D-(－)-Lactate," in Bergmeyer, H. U., ed., *Methods of Enzymatic Analysis*, 3rd ed., Vol. 6, VCH, Weinheim, Germany, 1984.

[450] Matos, J. R., Smith, M. B., and Wong, C.-H. *Bioorg. Chem.* **1985**, *13*, 121.

[451] Wong, C.-H. and Matos, J. R. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1992.

[452] Wong, C.-H. and Whitesides, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4890.

[453] Hinkkanen, A. and Decker, A. "α-Amino Acids," in Bergmeyer, H. U., ed., *Methods of Enzymatic Analysis*, 3rd ed., Vol. 8, VCH, Weinheim, Germany, 1985, p. 329.

[454] Caspi, E. and Eck, C. R. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 767.

[455] Motosugi, K., Esake, N., and Soda, K. *Anal. Lett.* **1983**, *16*, 509.

[456] Whyte, N. N. C. and Englar, J. R. *Carbohydr. Res.* **1977**, *57*, 273.

[457] Kagan, H. B. and Fiaud, J. C. *Top. Stereochem.* **1978**, *18*, 249.

[458] (a) Meurling, L. and Bergson, G. *Chem. Scr.* **1974**, *6*, 104. (b) Meurling, L., Bergson, G., and Obenius, U. *Chem. Scr.* **1976**, *9*, 9.

[459] Balavoine, G., Moradpour, A., and Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5152.

[460] Schoofs, A. R. and Guetté, J.-P. "Competitive Reaction Methods for the Determination of Maximum Specific Rotations," Morrison, J. D., ed., *Asymmetric Synthesis*, Vol. 1, Academic Press, New York, 1983, Chap. 3.

[461] Hawkins, J. M. and Meyer, A. *Science* **1993**, *260*, 1918.

[462] Horeau, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3171.

[463] Horeau, A. *Tetrahedron* **1975**, *31*, 1307.

[464] McNaughton, J. L. and Mortimer, C. T. "Differential Scanning Calorimetry," in Buckingham, A. D., ed., *IRS* (*International Review of Science*), Physical Chemistry Series 2, 1975, *Vol. 10*, *Thermochemistry and Thermodynamics*, Skinner, H. A., ed., Butterworths, London, 1975.

[465] Wildmann, G. and Sommerauer, H. *Am. Lab.* **1986**, *20*, 107.
[466] Berson, J. A. and Ben-Efraim, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4083.
[467] Andersen, K. K., Gash, D. M., and Robertson, J. D. "Isotope-Dilution Techniques," in Morrison, J. D., ed., *Asymmetric Synthesis*, Vol. 1, Academic Press, New York, 1983, Chap. 4.
[468] Bussmann, W. and Simon, W. *Helv. Chem. Acta* **1981**, *64*, 2101.
[469] Bates, P. S., Kataky, R., and Parker, D. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 153.
[470] Kataky, R., Bates, P. S., and Parker, D. *Analyst* **1992**, *117*, 1313.
[471] Landsteiner, K. *The Specificity of Serological Reaction*, rev. ed., Dover, New York, 1962, p. 172.
[472] Huhtikangas, A., Lehtola, T., Virtanen, R., and Peura, P. *Finn. Chem. Lett.* **1982**, 63.
[473] Cook, C. E. "Enantiomer Analysis by Competitive Binding Methods," in Wainer, I. W. and Drayer, D. E., eds., *Drug Stereochemistry. Analytical Methods and Pharmacology*, Marcel Dekker, New, York, 1988, pp. 45~76.
[474] Porter, W. H. *Pure Appl. Chem.* **1991**, *63*, 1119.
[475] Kawashima, K., Levy, A., and Spector, S. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1976**, *196*, 517.
[476] McMahon, R. E, and Sullivan, H. R. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* **1976**, *14*, 631.
[477] Weinkam, R. J., Gal, J., Callery, P., and Castagnoli, N., Jr. *Anal. Chem.* **1976**, *48*, 203.
[478] Howald, W. N., Bush, E. D., Trager, W. F., O'Reilly, R. A., and Motley, C. H. *Biomed Mass Spectrom.* **1980**, 7, 35.



第 7 章 立体异构体的分离、拆分和外消旋化

7.1 概 述

无论用何种方法从非手性或外消旋前体制备手性有机化合物的非外消旋样品，总会包含两大类。本章将重点讨论拆分方法。拆分(resolution)，就是把外消旋体分离成相应的两个对映体组分。拆分的出发点是外消旋体；因此，每一个对映体的最大产率是50%。拆分方法可以是：①仅仅是物理过程(参阅 7.2 节)；②化学反应。在以化学反应为中间过程的拆分中，常常牵涉到非对映异构过渡态或非对映异构产物。在采用这些方法时，人们可能会利用热力学或动力学控制的操作。

这意味着无论与拆分有关的化学反应的本质如何，该反应要么是可逆的，要么以某种其他方式，该过程最终回到已被分离成它的对映体成分的起始原料。人们也已知道，在混合流程中拆分得到的产物是原料外消旋体的衍生物，并且从这种分离中有时只能得到其中一个对映体。这些过程并不完全符合上面的分类，但它们仍然被称为拆分。

我们从分析最原始，也是最有趣的拆分方法之一，即对映体从没有拆分试剂的外消旋体溶液中的结晶来开始我们的概述(表 7.1)。

表 7.1 拆分

对映体混合物的结晶。对映体的机械分离
在热力学控制下的过程
在动力学控制下的过程
化学分离
转化为非对映异构体
热力学控制
动力学控制
非对映异构过渡态或激发态的介入
动力学(包括酶催化的)拆分
利用圆偏振光造成的不对称破损和转化

7.2 通过结晶法进行的对映体分离

7.2.1 晶体的挑选和筛分

当外消旋体结晶导致 conglomerate 形成时，根据定义，该物质被认为是自发地拆分了。这意味着，平衡条件下，在外消旋体的结晶过程中，无论此过程是以慢速率自发发生，还是在晶种的诱导下迅速地进行，这一物质的两种对映体都会以对映结构的晶体等量析出。

将 conglomerate 晶体用手工挑选，分成能使其溶液呈现为右旋和左旋(通过旋光仪或圆二色谱 CD 测定)的组分的过程，称之为筛分。当晶体生长良好，并具有

半晶面时(6.4.3节),对晶体手性的判断会加快这一过程,并使之成为可能。这种拆分的两个例子分别为巴斯德所描述过的[1,2]以及天冬酰胺[3]的拆分。Jacques、Collet及Wilen[4]和Kaneko等[5]已经讨论过各种不依靠半晶面的存在就可以区分生成相反符号溶液的晶体的方法,也可参阅7.2.2节和7.2.4节。

7.2.2 conglomerate

为了使对映体混合物的拆分在不使用手性试剂或对映选择性色谱柱的情况下成为可能,外消旋体在结晶条件下必须是conglomerate。虽然只明确地报道过几百个conglomerate[4],但必定有更多的conglomerate存在于手性有机化合物的范围内。从Beilstein手册中随机抽取的1308份中性化合物样本显示:conglomerate占手性有机固体的5%~10%[6]。

即使一个特定外消旋体不以conglomerate结晶,它还有可能被转化成具有这种特性的衍生物。例如,尽管常见氨基酸很少能进行自发拆分,但已知其许多衍生物是conglomerate(参阅7.2.3节)。丙氨酸、色氨酸和亮氨酸以外消旋化合物结晶,但它们的苯磺酸盐是conglomerate;组氨酸的盐酸盐是一个conglomerate,还有很多此类例子[7]。研究结果表明,通常,如果衍生物是盐而不是共价化合物时,这种生成conglomerate的衍生化频率会大大增加[6]。这样,虽然(±)-酒石酸——这个曾经是首个被拆分的物质——Pasteur盐(外消旋酒石酸钠铵·$4H_2O$)以外消旋化合物结晶,但在28℃以下却是一个conglomerate,正如"Seignette盐"(外消旋酒石酸钠钾·$4H_2O$)在-6℃以下一样;这些双盐都可以自发拆分。这两个实例也说明了随着温度的升高[4],某些conglomerate转变成溶剂化稍弱的外消旋化合物的可能性,反之亦然。

加入对映体之一的同手性晶种,可以使拆分移向非平衡结晶的区域。此时,这一物质的对映体之一会在母液中优先析出,而该母液在结晶过程中旋光值会发生变化。优先结晶即是这种非平衡结晶的实际变异方法,它的操作条件必须严格控制,目的是防止不期望的对映体在它的手性对映体控制结晶的过程中自发地结晶出来(7.2.3节)。

假如人们得到一个对映富集但并不纯的样品**1**或**2**(图7.1),将它转变为对映纯样品的最简单方法之一是将该物质转化成它的衍生物(**3**,**4**或**5**)之一。一种结晶分离操作应足以将(在母液中的)次要对映体移走,剩下主要成分的对映纯晶体样品。无论最初的对映组成如何,这种结果都是可能的。正是由于这个缘由,形成conglomerate的衍生物才具有了特别的实用价值。

由于conglomerate体系比起外消旋化合物体系的拆分和富集要容易得多,那么很有把握地确定conglomerate便显得十分重要。一般说来,当在实验室中制备出一个最终必须拆分的外消旋体时,外消旋类型的知识将会简化随后的操作。鉴别conglomerate的常见方法总结于表7.2中[4]。

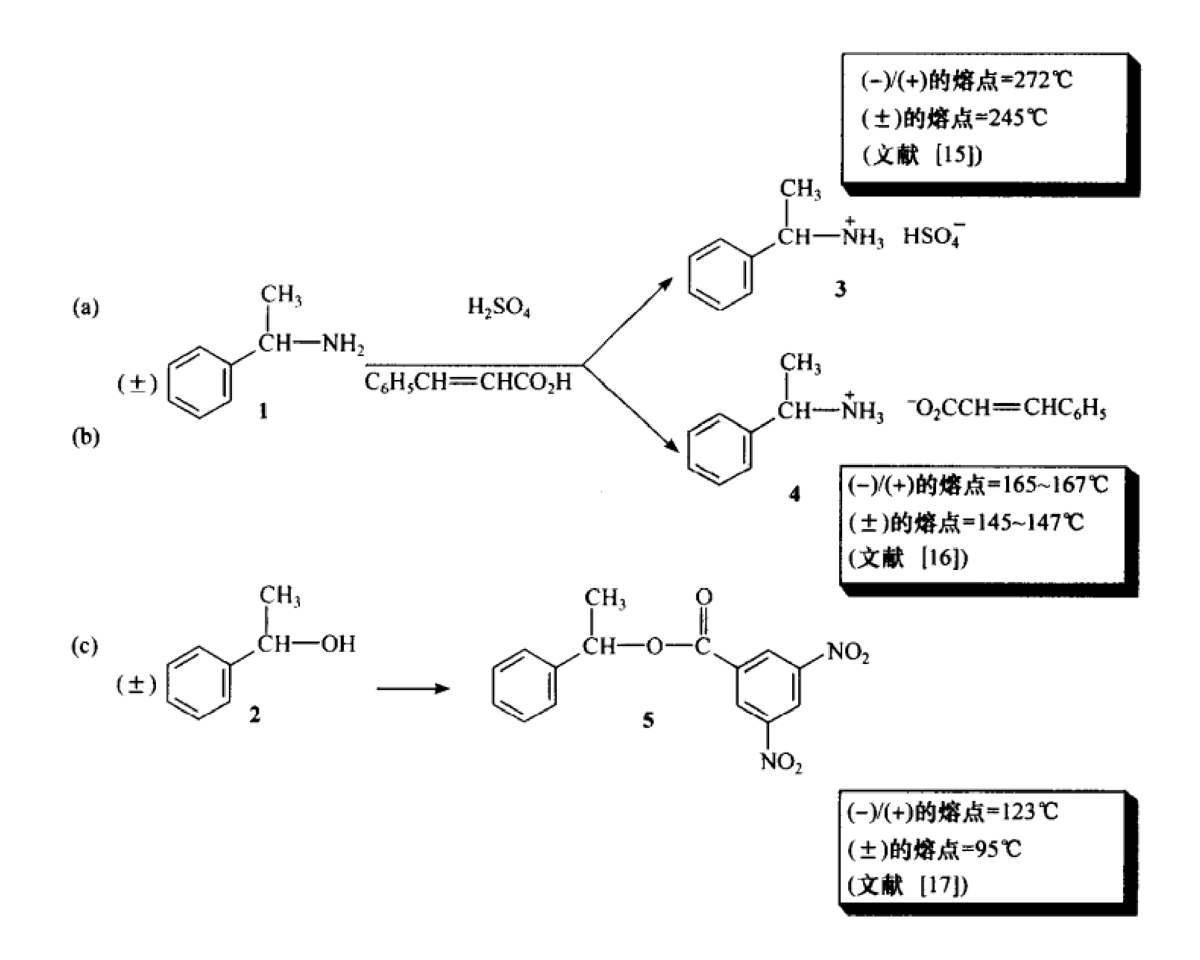


图 7.1 表现出 conglomerate 特性的衍生物

表 7.2 conglomerate 的鉴别方法

1. 最初筛选:如果对映体的熔点比其外消旋体的熔点高出 25℃或更多,那么生成 conglomerate 的可能性就很大(熔点的差值一般在 25~35℃范围内,尽管 20℃,甚至更小的差值并不是不常见)
2. 通过测定由外消旋体的单晶制备的溶液的最终旋光度来证明自发拆分
3. 将取自外消旋体的单晶溶解在向列相中;将向列相转化成胆甾型液晶
4. (a) 分析对映体混合物的两相图
   (b) 应用 Kofler 接触法
5. 对映体之一在外消旋体饱和溶液中的溶解性质。不溶解性是 conglomerate 性质的体现
6. 通过 X 射线衍射测定晶体空间群以及 Z(每单位晶胞的不对称单位数)
7. 比较外消旋体和对映体之一的固态红外光谱(也可比较固态 NMR 光谱,或粉末 X 射线衍射图);它们谱图的一致性是 conglomerate 性质的特征

方法 1 只作为最初的扫描;在它之后还必须伴有其他的检测手段。然而,如果缺少明显的熔点差,或者,如果外消旋体的熔点高于其纯对映异构体之一的熔点,那么可以排除 conglomerate 存在的可能性。

方法2要求测定由外消旋体单晶制备的溶液的光学活性。除非发生孪晶，或晶体太小不适用，该方法应该是行之有效的。因此，当对一个晶体测量时缺少旋光活性，并不足以作为排除 conglomerate 性质的标准。当然，当用一粒小晶体测量时，旋光度或许会太小以至于观测不到。

方法3是方法2的一种有效变换形式。在测定过于小的样品（如一粒单晶）时，诱导胆甾型液晶性质是一种替代然而有效的显现旋光性的方法[4]。事实上，这种性质甚至在潜手性样品中（即在缺乏光学活性的情况下）也会表现出来。

两相图的分析（方法4）在6.4节已经讨论过。Kofler 接触法是获取由相图传达关键信息的一个更为简便的办法，而无论相图含有一个还是两个共晶（图6.3）。Kofler 方法可以在偏振显微镜的加热板上进行[4]。

方法5涉及在外消旋体饱和溶液中对映体之一的溶解度性质。如果外消旋体是一个 conglomerate，则其对映体之一的过量部分将不溶解在此溶液中。这种现象是溶解图形状的必然结果（图6.10）。

方法6是一个直接的方法，如果晶型良好，则可以使用此方法。假如发现晶体的空间群是非中心对称种类中的一种，那么（鲜有例外；参阅6.4.11节）该样品是一个 conglomerate。这种分析不要求X射线衍射的全结构测定。

也许这些方法中最简单的一种是将某一对映异构体与相应的外消旋体在固态时的IR光谱进行比较（方法7）。如果用溴化钾压片法或在膜中测得的两者的红外光谱数据完全重合，那么该外消旋体是一个 conglomerate。如果两者间的光谱存在明显的差异，那么该外消旋样品将非常有可能是外消旋化合物。

显示 conglomerate 性质的三个例子示于图7.1中（化合物**3**～**5**以及它们的熔点）。通过非外消旋和外消旋体的红外光谱图的完全叠合可证实其 conglomerate 性质（对于**4**和**5**）。

方法1、4、5和7既要求具备外消旋体，也要求具备对映体（对于方法1，熔点的文献值已经足够），而方法2、3和6则可以在只有外消旋体样品的情况下进行。

为了使自发拆分具有实际意义，必须将晶体分开。虽然我们说的是“机械分离”，但在大多数情况下它的含义是人工分离，因为尚无可以使用的机械设备能够准确地将右旋的晶体从外消旋体的混晶中挑拣出来，并与剩下的左旋晶体分离（然而请参阅下文中有关精选分离的内容）。即使是人工分离，仍然存在如何确定任意一个晶体的手性取向问题。

有两种变换方法可以使某一外消旋化合物的两个对映异构体的同步结晶转变成实际的拆分方法。第一种是两个对映体在外消旋溶液中的不同部位在局部晶种影响下的沉积作用，(+)-晶种形成大的同手性(+)-晶体，而(−)-晶种在另外的地方引发同手性(−)-晶体的形成，该溶液的均一性则可以通过搅拌或循环系统的使用来保持。用于实现定点结晶的几种简便设备已有报道[7]。

第二种改良方法则是使一种对映体形成较大的晶体，而另一种对映体以小晶体的形式自发地析出。对于第一个异构体需要有较大的晶种，以引发所谓的“差异化”结晶。然后便可以通过精选分离出两种大小不等的对映晶体[7]。

7.2.3　优先结晶法

当外消旋体的拆分是由于在饱和或过饱和溶液中植入某一种对映体的晶种（晶体）而引发时，结晶作用将在一种被称作优先结晶（preferential crystallization）的非平衡过程进行，因为它只植入析出对映体的晶种。

优先结晶只适用于是 conglomerate 的物质[8]。更确切地说，只要在操作过程中外消旋化合物不结晶，则它既适用于以 conglomerate 形式存在的化合物，也适用于那些在可以到达的温度范围内，以外消旋形式存在的化合物。上面提到的限制使得能阻止优先结晶的亚稳态外消旋化合物的存在成为可能[7]。

通过在已知的过渡温度上下优先结晶的方法而拆分的化合物的实例，包括经典的 Pasteur 盐，示于图 7.2 中。常见的例子是在加热时生成 conglomerate 的外消旋化合物；相反的例子（如 Pasteur 盐、苯基甘氨酸硫酸盐、2,2′-二氨基-1,1′-联苯）

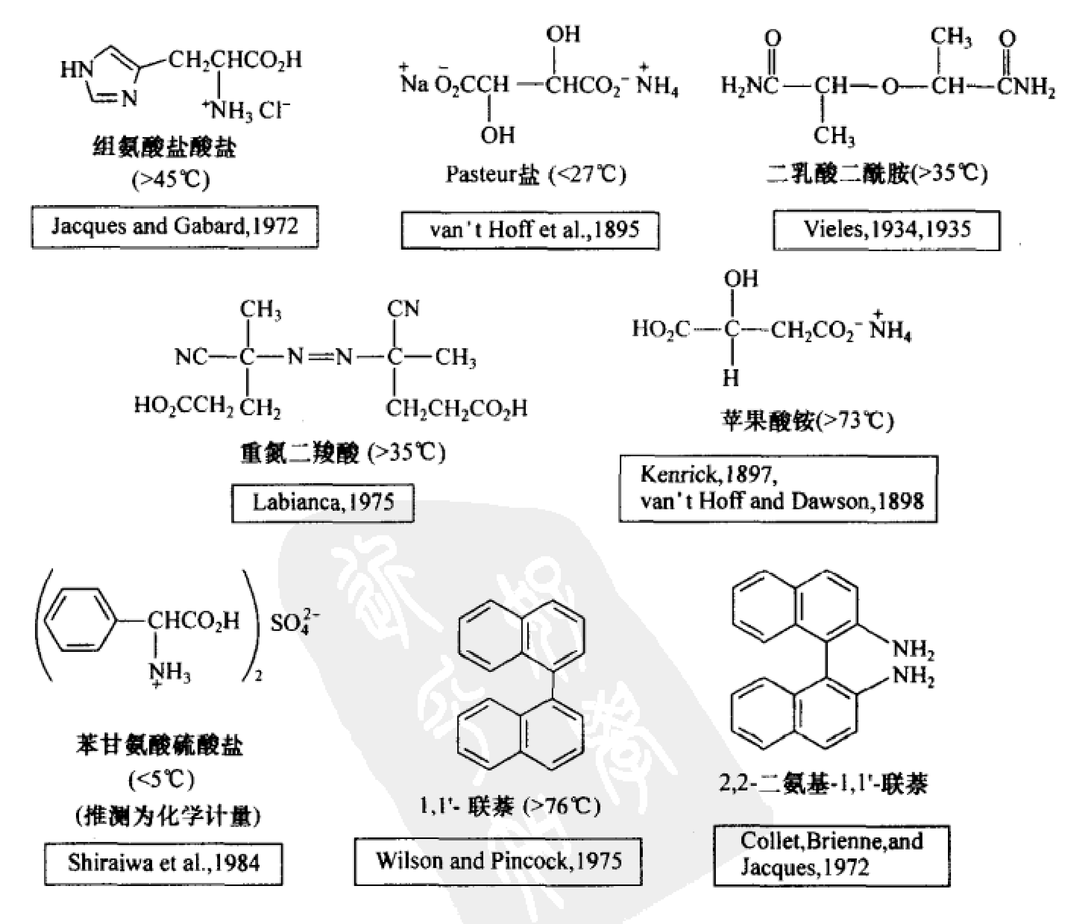


图 7.2　作为温度函数的经由优先结晶法可拆分的化合物

虽然很少，但还是可以见到[4]。

有时 conglomerate 可以以亚稳态形式在它们的稳定温度范围之外获得，如1,1′-联萘在室温时的结晶[9]。在添加剂存在下，conglomerate 以亚稳多形态的形式优先结晶，如在25℃时组氨酸·HCl 的优先结晶，该内容将在7.2.4节中描述。

在一个优先选用的方法中，过量的对映体［如(+)-型］通过加热能够从(+)-对映体已溶解的 conglomerate 溶液中(自发或晶种诱导)结晶出来。当该溶液冷却时，它变成(+)-对映体的过饱和溶液，随后析出结晶，而且结晶的(+)-对映体拉动了溶液中另一种对映体的结晶化，从而在实验的开始阶段，多于最初加入到外消旋体中的这种对映体便结晶出来[5,7]。

此概念导致“夹带”(entrainment)一词的产生，它是用于同一过程的一种替代术语。优先结晶是由 Amiard、Velluz 及其合作者在巴黎的 Roussel-Uclaf 发展起来[10~12]，之后日本的研究者神奇地应用起来，它正是建立在 Pasteur 的学生 Gernez[13]的发现基础之上。Duschinsky 认识到了该方法的效力[14]。我们将通过优先结晶而实现的首次实际拆分，即组氨酸·HCl 的拆分归功于他。

为了强调在7.2.1节和7.2.2节讨论过的优先结晶法和自发拆分的区别，必须提醒读者，在后者(平衡方法)中，在结晶发生的整个过程中，母液的旋光度值保持为零。下面让我们来仔细考查一下这个涉及 α-甲苄基胺肉桂酸盐优先结晶的实例(图7.1(b)，**4**)[11]。外消旋肉桂酸盐(**4**，15.5 g)在加热下与12.1 g (±)-α-甲苄基胺和盐酸水溶液(12 mol/L)溶于甲醇水溶液。向冷却的该外消旋溶液中植入20 mg 的纯(+)-**4** 盐。1h 后对获得的白色晶体清洗和干燥。产率：3.4 g 的(+)-**4** 盐(理论产率的 $3.4/7.75\times100=44\%$)；ee=75%。母液是左旋的。现在再将大约等于收集量(3.5 g)的外消旋盐加入到母液中，加热溶解，冷却，投入20 mg 的纯(−)-盐。1h 后，收集到5.4 g 沉淀的(−)-**4** 盐(理论产率的57%)；ee=85%。

如果需要的是对映纯产物，对每一个对映体进行一次重结晶(在上面的例子中是在甲醇中重结晶的)便足以分别获得纯(+)-和纯(−)-盐。生成(−)-盐的该过程的第二部分说明：如果开始时的溶液富集某种对映体，那么在一段固定的时间内析出的晶体产率将会高于初始溶液是外消旋的［再向母液中加入第二批外消旋盐后，对该盐(−)-盐析出的溶液是更过饱和的］。注意，(−)-盐(5.4 g)的产率要超出它的优先结晶初始时的过剩量(3.4 g)。这种在产率上的增加是“夹带”的精髓。无论如何，许多经由优先结晶的拆分都是从非外消旋溶液开始的。

优先结晶可以以循环反复的方式进行，正如二苯基乙二醇所例证的一样。最初的结晶从一个含有稍微过量对映体［在85 g 95%的乙醇中溶有0.37 g (−)-和11.0 g 的外消旋体］的被搅拌过的溶液开始。一个典型的情形是将溶液冷却至15℃，投入10 mg (−)-二苯基乙二醇晶种，让结晶进行20min。收集的晶体(0.87 g)在质量上是投入的过量左旋异构体的2倍。将外消旋-二苯基乙二醇晶体以相当于收集的(−)-

晶体的量(0.9 g)加入到母液中。加热该溶液,并溶解固体。冷却该溶液后投入 10 mg 纯 (+)-二苯基乙二醇,20min 后,得到 0.9 g (+)-晶体。在移去后者后,再向母液中加入 0.9 g 外消旋体,加热重新组成的溶液,它的优先结晶如前所描述的那样重复(8 个循环)。产物 [6.5 g (−)-和 5.79 g (+)-二苯基乙二醇] 的对映组成接近 99:1。1-苯乙基-3,5-二硝基苯甲酸酯(图 7.1,**5**)的大规模相似循环拆分过程也已有报道[17]。在文献[18]中可以见到更大规模的(以 kg 计)循环 30～40 次的优先结晶的实例。该方法被用于苏式-1-(对硝基苯基)-2-氨基-1,3-丙二醇工业规模的拆分,它的 (−)-对映体是抗生素氯霉素合成中的一个中间体。

优先结晶的效率用拆分指数(resolution index,RI)表示,它被定义为拆分产物质量(以纯对映体计)与该对映体最初时过量的质量之比,即($m_{回收}$ × ep − $m_{晶种}$)/$E_{过量}$,其中 ep(enantiomeric purity,对映体纯度)相当于 ee。由于 RI = 1 仅相当于加入的过量对映体的回收,如果通过优先结晶使每个对映体交替结晶被认为是有效的,那么应该获得 RI≥2 的值[19]。上面所述的二苯基乙二醇计算的第一轮拆分的 RI 值(假定产物的 ee 值是 97%)是(0.87×0.97 − 0.010) / 0.37 = 2.2。

有利于优先结晶的因素包括[7]:①外消旋化盐(盐酸盐、硫酸盐等)比共价外消旋体更易通过优先结晶析出[20,21]。②溶解度比,$\alpha_x = S_R/S_A$(就像摩尔分数的表达方式一样,其中 S_R 和 S_A 分别代表外消旋体及一种对映异构体的溶解度),α_x 小于 2 时比大于 2 时更有利。与直觉相反,相对于对映体,外消旋体减小的溶解度,通过增大溶解度曲线图中用于优先结晶的区域,可为其提供更有利的环境。③优化搅拌速率可以提高晶体生长的速率,并促进同手性晶体的生长[22,23]。然而,若一味地提高搅拌速率可能适得其反,因为另一种异构体的自发成核结晶也有可能同时发生。④最好使用统一大小和组成的晶种颗粒。⑤在冷却和加入晶种的步骤之前通过沸腾对溶液进行杀菌,可能会消除肉眼看不见的种粒(晶核)。⑥有报道说,受到超声波辐射的(10～100 kHz)影响而生成的微晶晶种可重复性地造成非常迅速的结晶[24]。

大量的文章和专利已经证实了优先结晶作为一项技术在大规模拆分应用方面有实际的和潜在的经济价值。

7.2.4　外消旋体的不对称转化及完全自发拆分

拆分的产率必然被限制在 50%,也就是说,外消旋体对中的一个对映体被 100%拆分。如果将正在被拆分的化合物用在合成中,那么将有 50%的拆分底物有可能被浪费掉。但是,有两种方法可能会突破这种局限:①两种对映异构体都能有把握地被用于一个对映趋同的(enantioconvergent)合成中[25];②不期望的对映体能够有把握地被外消旋化,然后再用于拆分。如果拆分能够与外消旋步骤相结合(参阅 7.7 节),那么一个对映体的产率超过 50%基本上在一步中就可以有效地

实现。这样相当于一个不对称转化的方法，事实上已经在许多实例中描述过[26]。

人们已经知道许多手性物质在溶液中其构型是易变的(例如，它们对映体的互变)。由于与某些外来的手性实体(可逆)的相互作用而造成溶液中平衡的移动，相当于第一类不对称转化[27]，这是一个在非对映体系中(7.3.5 节)更常见的过程。在近期的文献中，适用于在非平面环境中[28]通过扭转运动或翻转(如在含氮化合物中的翻转)而造成的对映构象互变的术语"对映异构化"(enantiomerization)，正逐渐取代第一类不对称转化的旧式表达方式(参阅下文)[29]。这类立体异构化主要体现在 NMR 谱中，随着温度的升高[30,31]，在这些谱中非对映异位核变为对映异位核(结果变成同频；参阅 8.4.4 节)。一些在圆偏振光或手性光敏剂的影响下的光化学对映异构化的例子已有论述[32]。

一个关于手性聚合体对映异构化的精彩实例已见报道[33]。聚异腈酸酯类，如聚(n-己基异腈酸酯)$\text{-}[\text{N}(n\text{-C}_6\text{H}_{13})\text{—C(=O)}]_n\text{-}$ 没有手性中心，其手性是源于聚异腈酸酯骨架螺旋构象形成的聚合物[34]。这样的聚合物之所以没有光学活性，是因为在典型的合成过程中，它们形成右手(P)型和左手(M)型螺旋状结构的机会均等。存在于溶液中此高聚物的两个对映构象间的动力学平衡，在将这一外消旋的聚合物溶于手性(非外消旋的)溶剂 (R)-2-氯丁烷中时显示出来，并被打破。在 250 nm(一个溶剂是透明的光谱区域)处正 CD 的出现(参阅 12.4.5 节)表明：(R)-2-氯丁烷(91% ee)将(1:1)$P \rightleftharpoons M$ 的平衡向 P 螺旋的方向移动了(即 conglomerate 经历了对映异构化)。

当构型上易变的外消旋体快速结晶时，液相平衡的对映异构组成在固态中再次出现：晶体的总量是外消旋的。这种固体外消旋体，或者以外消旋化合物，或者以刚刚见到过的构型上稳定的手性化合物的 conglomerate 形式存在。然而就 conglomerate 体系而言，自然发生的或利用对映纯晶种的诱导缓慢结晶，都有可能导致只有唯一一种对映体的析出。

对于由外消旋体组成的体系，人们已经建议用"结晶化诱导不对称去平衡"这一描述性术语来描述这一过程。一个甚至更好的、适用于对映体和非对映体的术语(参阅 7.3.4 节)是"结晶化诱导不对称转化"(crystallization-induced asymmetric transformation)[4]。在一个含有对映分子的体系中，结晶化诱导不对称转化是指将一个外消旋体转化成该底物的某一(纯)对映体的过程(图 7.3)。在这种意义上，这是一个与外消旋化相反的过程。这种转化的特点是：一个对映体以大于 50% 的产率从外消旋体中被分离出来。

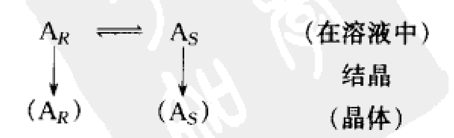


图 7.3　外消旋体的结晶化诱导不对称转化

早期的两个结晶化诱导不对称转化的例子示于图 7.4 中。当外消旋-N,N,N-烯丙基-乙基-甲基苯铵碘化物 **6** 从氯仿中缓慢地结晶时,它生成对映纯晶体。完全自发拆分的一个特征是,母液始终保持是外消旋的,因为结晶出来的对映体在始终不断地由溶液中的（+）⇌（−）平衡（50∶50）来补充[35]。

6

7

三-邻-百里亭酸酯(TOT)

图 7.4　经历结晶化诱导不对称转化的化合物

6 的对映体通过解离互变成此盐的非手性胺和卤代烃前体;TOT（7）的对映体通过键旋转而互变

三-邻-百里亭酸酯(TOT,图 7.4,7)的结晶导致了包含溶剂分子在内的笼状包合物的形成。这种包结配合物是 conglomerate[36,37]。含有由几个 TOT 分子包围着的或是非手性的,或是手性的客体分子的 conglomerate 形式[36,37]的各个晶体是同手性的。然而这些晶体的溶解,由于键旋转而发生的互变又使之生成外消旋的 TOT。

二噻唑-己螺烯(**8**,图 7.5)在苯中结晶时发生自发拆分。当将光学活性的 **8** 溶解在氯仿中时,在室温下它以 $t = 230\text{min}$($t = t_{1/2}$; 参阅 7.7 节)的半衰期外消

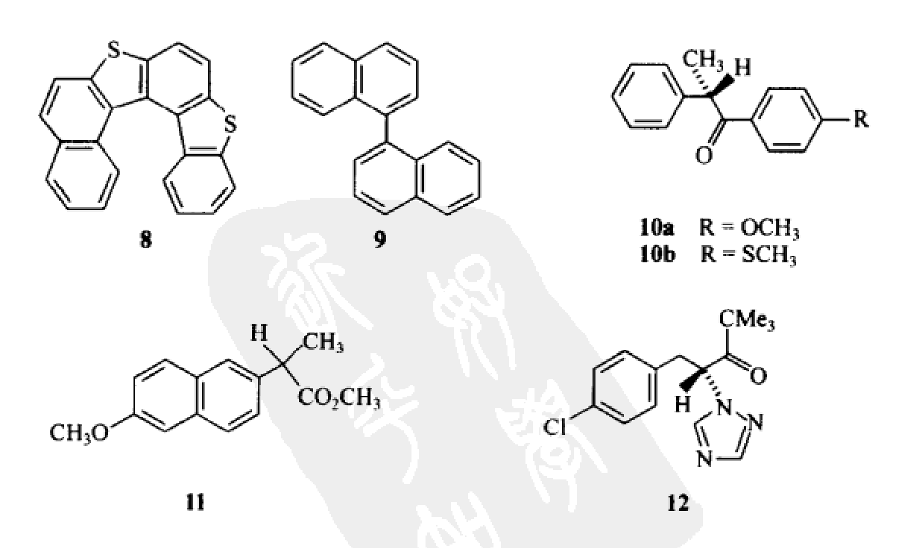


图 7.5　展现结晶化诱导不对称转化化合物的其他实例

旋化;这意味着 **8** 的结晶伴有不对称的去平衡作用[38]。

外消旋-1,1′-联萘(图 7.5,**9**),无论是从溶液中还是从熔融物中,都能观察到它的自发结晶。相应于 95% ee $[\alpha]_D$ 高达 ±233 的旋光活性值(假设在苯中),已在个别样品中测出[9,39]。拆分的程度对样品保存时的温度和时间的长短、晶体磨损的程度以及不经心的晶种投放都极其敏感。由于 1,1′-联萘的外消旋化合物(mp 145℃)和它的 conglomerate 多晶形式(mp 158℃)能在一个较宽的温度范围内共存,从而合理地解释了上述事实。在高于 76℃ 的温度下,conglomerate 要比外消旋化合物稳定,亚稳态的 conglomerate 甚至在室温下也易保持。在溶液中,1,1′-联萘的光学活性逐渐消失;25℃ 时,它在几种溶剂中外消旋化的半衰期大约为 10h,在 150℃ 的熔融状态下,对映体通过围绕 1,1′键的旋转发生互变的 $t_{1/2}$ 大约为 0.5s。因此可以根据外消旋化的难易和允许其中一个对映体的生长以外消旋体的增多为代价的 conglomerate 形式来理解自发拆分。

只要立体中心连有氢原子,那么带有与羰基处于 α-邻位的立体源原子的手性酮,在碱性介质中就可以进行结晶化诱导不对称转化。这样的酮有对-甲氧苯基-α-甲基苄基酮(图 7.5,**10a**)[40]以及植物生长调节剂 paclobutrazol 的酮前体(图 7.5,**12**)[41]。

在 70℃ 下熔融 (±)-α-(6-甲氧基-2-萘)丙酸甲酯(萘普生甲酯:7.3.1 节;图 7.5,**11**)样品,加入甲醇钠。过度冷却(至 67℃)此混合物,并投入 (+)-**11** 的晶种,然后使其结晶;以 87%的产率获得 (+)-**11** [42]。对于该实验的解释是:酯 **11** 是个 conglomerate;在其中一个对映体结晶的同时,伴随另一个对映体的外消旋化。一个类似的超过 90%产率的转化发生在萘普生的乙胺盐溶液中[43]。

外消旋氨基酸衍生物的酶水解是一个相当常见的动力学拆分方法,在这种方法中,外消旋体的对映体之一以未水解衍生物被回收,而另一种则以纯的氨基酸或新的氨基酸衍生物形式从水解产物中回收(7.5 节)。在许多实例中,后者的产率超过 50%,这表明伴随有外消旋化和不对称转化的发生[44]。由于该过程中没有牵涉到结晶,并要求使用手性催化剂来影响这一过程,这样我们正在讨论的便不是结晶化诱导不对称转化。这个过程与非对映异构体的不对称转化有许多相似之处,在水解过程中这一转化中的非对映体识别发挥了作用。虽然如此,由于(起始和回收的)底物是外消旋体,产物是单一的对映异构体,因此在本节中描述这些方法的实例是恰当的。

众所周知,在 5 位上取代的乙内酰脲是氨基酸的前体物。例如,5-苯基乙内酰脲 **13** 在从小牛肝脏中分离出来的氢化嘧啶水化酶(一个乙丙酰脲酶)的存在下很容易水解。如果反应介质稍偏碱性(pH 大约为 8),乙内酰脲便会发生外消旋化。在这样的反应条件下,外消旋 **13** 被完全转化成一种苯基甘氨酸的前体,(R)-氨基甲酰苯甘氨酸 **14**。在反应混合物中未见 (S)-**14**,因为在其酶具有特异性的 R 对

映体(图 7.6)[45]的水解过程中，未反应的(S)-**13** 发生自发外消旋化。在 N-氨基甲酰-D-氨基酸酰胺水解酶(或者在其酶能够被分离的生物体土壤细菌 *Agrobacterium radiobacter*)的存在下，外消旋-**14** 直接产生 100% 的 D-苯甘氨酸[46]。5-(4-羟基苯)-乙内酰脲的类似水解也已有报道[47,48]。

图 7.6　伴随(5S)-**13** 的外消旋化的外消旋-5-苯基乙内酰脲 **13** 的酶催化动力学拆分

不对称转化也可以在其他的环境中发生。在对映选择性固定相上的外消旋体的色谱拆分过程中，2,6-双氧螺环[4,4]壬烷[图 7.7(a)，**15**]对映体的构型翻转已经得到证明，人们猜测在固定相上此过程经由一个二羟基酮中间体而发生[图 7.7(a)][49]。色谱图上一个特色峰揭示了对映异构化的发生[图 7.7(b)]。连接两个对映体峰间的"高地"是由其构型在色谱柱内翻转和以接近于它们对映体的速度穿行的分子所导致。这个过程导致了前一个峰的拖尾和第二个对映体

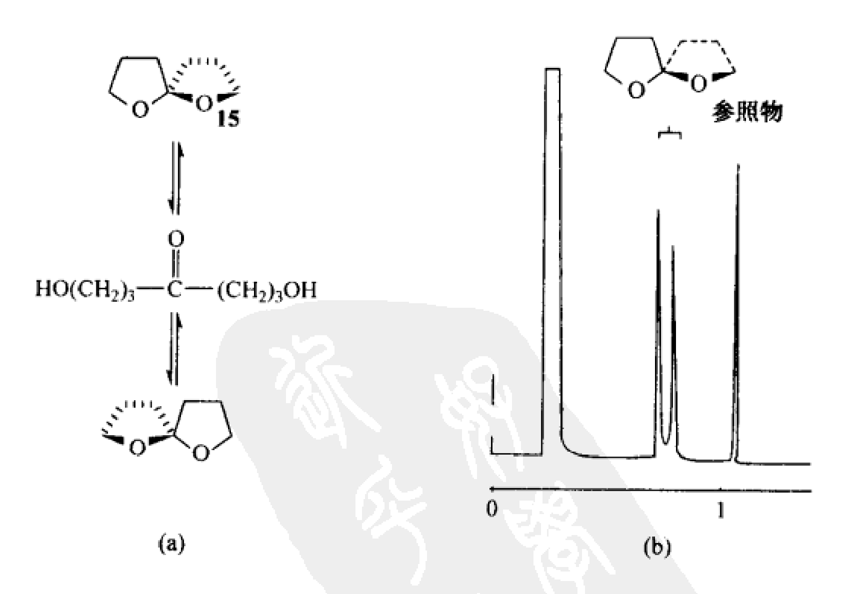


图 7.7　(a)螺烷缩醛 **15** 的对映异构化；(b) 70℃ 下，在二-[(1R)-3-(七氟丁酰)樟脑]化镍(Ⅱ)(0.1 mol/L 在角鲨烷中)上 GC 分析过程中 **15** 的峰融合

[经 V. Schurig 和 W. Bürkle 允许再次印刷，*J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7573，版权©1982 American Chemical Society]

峰的前移[50]。由于图 7.3 的水平平衡现在发生在非外消旋的手性环境中，所以这类对映异构化与非对映异构体的不对称转化有着许多共同之处。后者将在 7.3.5 节中描述。

7.3　经由非对映体的对映体化学分离

7.3.1　非对映异构体的形成与分离；拆分试剂

最大数量的有记载的拆分是通过将外消旋体转化成非对映异构体的混合物而实现的。在这类反应中，欲被拆分的底物用一手性物质的一种对映异构体(拆分试剂)处理。Pasture 于 1853 年报道[51]的首次这样的拆分概括于图 7.8 中[4]。为拆分制备的非对映异构体对可以是离子(非对映异构盐)的、共价的、电荷转移的络合或包合化合物。后两种类型的非对映异构体将在 7.3.3 节中讨论。

H
OH
CO_2H
HO_2C
OH H
OH
H
CO_2H
HO_2C
H OH
外消旋-酒石酸
(TT)
(+)-辛可尼辛(24)　(−)-TT·(+)-24　*n*-盐
(+)-TT·(+)-24　保留在溶液中的*p*-盐
(+)-TT·(+)-23　*p*-盐
(+)-奎尼辛(23)　(−)-TT·(+)-23　保留在溶液中的*n*-盐

图 7.8　经由非对映异构体的首次拆分

用辛可尼辛和奎尼辛(图 7.9)作拆分试剂的酒石酸拆分[51]。

n 和 *p* 符号的定义见 195 页

大量的通过非对映异构体(特别是非对映异构盐混合物)而获得的拆分均建立在固体的溶解度差异这一基础之上；然而在当代的文献中，基于色谱的共价非对映异构体的分离是所有方法中使用频率极高的一种。色谱法使得拆分从依靠结晶的限制中解放出来，而非对映异构体的分离曾是凭借传统的结晶技术实现的。因此，当今的拆分要比以往成功得多。

可以说还是较常见的油状共价非对映异构体混合物最终会结晶，然后利用溶解度差异以更为传统的方式实现其拆分。利用色谱方法分离非对映异构体盐的混合物也是可能的(7.3.4 节)。由于离子和共价结构之间的相互影响，以及分离非对映体混合物的几种方法，在本节中我们选择不依据拆分试剂是形成共价还是离子非对映体混合物来单独论述它们。

在本节中,我们的分析重点是近期文献强调的,以及有其应用实例的拆分试剂。理想的拆分试剂所应具备的特点是[52]:①易得性;②供应的稳定性;③使用和储藏的稳定性;④廉价或制备的容易度;⑤回收与重复使用的容易度;⑥低分子量;⑦高对映纯度的易得性;⑧两种对映体的易得性;⑨低毒性;⑩合理的溶解度。

α-甲基-β-苯乙胺,$C_6H_5CH_2CH(NH_2)CH_3$,阐述了特点①的应用。它是一种具有潜在实用价值的拆分试剂[53]。然而,它(安非它明)同时又是一种使中枢神经系统 (CNS)兴奋的化合物,因此它是一种像所有这类物质(例如,去氧麻黄碱和吗啡)一样很难得到的受控制物质。以拆分试剂为理由来得到这些受控制物质的困难是如此之大,而且费时(至少在美国),以致人们放弃了将这些物质作此用途的想法。

来自天然资源的拆分试剂,如番木鳖碱和 10-樟脑磺酸等的供应,可能会因经济或政治问题而被切断 (特点②)。

没有预防措施,一些试剂很难使用和储藏。液体伯胺,如 α-甲苄胺和脱氢枞胺(图 7.9)暴露在空气中时,它们很容易形成固体的氨基甲酸盐[54]。因此,以盐的形式储藏这些胺应更符合要求(特点③);人们可以有意识地选择 conglomerate 的盐,因为这些盐的对映体纯化将会伴随着化学纯化(例如,在回收过程中)。α-甲基苄胺的硫酸氢盐(图 7.1)和 α-(1-萘基)乙胺苯乙酸盐就是 conglomerate 盐的例子[4]。在其他条件相同的情况下,高价格是选择拆分试剂的不利因素,尽管这个特点④会因其可回收和重复使用而有所缓解(特点⑤)。当需要制备一种拆分试剂时,合成时的复杂性以及产率可能是一个考量因素。

因为拆分试剂是依据质量购买,但却在摩尔基础上使用,所以低分子量(特点⑥)便是一个优势。这在工业化规模的拆分中是一个很重要的考虑因素。遗憾的是,许多天然生成的拆分试剂,特别是生物碱都具有大分子量(例如,番木鳖碱,M_w 为 394.4);合成的拆分试剂分子量相对较小(对于给出分子量的拆分试剂一览表参阅 Jacques 等[4])。它们通常以两种对映体形式获得,这对特点⑧有利,因为它可以通过镜像拆分的方法制备出一个化合物的两个对映异构体(Marckwald 原理[55];a 类型参见表 7.3)。商业上可以提供相当数量的这种对映体对(例如,α-甲基苄胺、麻黄碱、酒石酸或 10-樟脑磺酸等)。一些合成拆分试剂的设计就是为了使它们明显地具有上述所列特征中的几个[56]。

使用合成拆分试剂时,要求它们首先被拆分。这种要求引出我们对实现交互拆分可能性的讨论。如果外消旋-N-苄氧羰基丙氨酸[(±)-Z-Ala] 可用 (−)-麻黄碱[(−)-Eph]拆分,那么,正如通常(但不一定是一成不变)情形,拆分试剂 (±)-Eph 用 (+)-或(−)-Z-Ala(表 7.3 中的 b 类型)也将会被拆分[4,57]。

虽然在表 7.3(类型 a)中不是绝对的,但在传统的(因此也是交互的)以外消旋体为中间过程的拆分中,只有底物的一种对映体容易获得,如在用 (−)-Eph 的 (±)-Z-Ala 交互拆分中的 (−)-Z-Ala;在用 (+)-Z-Ala(表 7.3 中的 a 和 b)的

(±)-Eph 的交互拆分中的 (+)-Eph。在任一种情形下，正是被结合在溶解性较差的产物中的对映体才容易获得。拆分试剂的变换或对映异构拆分试剂［如在表 7.3 中(类型 a)的 (+)-Eph，第二行(Marchwald 原理)］的使用，通常要求获得待拆分底物的另一个对映体[60]。另外，只要外消旋盐是一个 conglomerate，那么含有等量外消旋底物以及外消旋拆分试剂的溶液的结晶，就有可能会被拆分物质的任何一个对映体和“拆分试剂”的任何一个对映体同步分离。通过向含有四种可能的盐的外消旋溶液中交替地植入该四种盐中溶解度较小盐的其中一种晶体及该盐的对映体晶体，证实了实现这些相互拆分[58]的可能性[59]。在每种情况下，沉淀下来的盐与晶种具有相同的组成；只有两种可能的非对映异构盐中的一种对映体会结晶出来(表 7.3 中的类型 d)。正如所预期的，在混合中，两种沉淀下来的对映异构体形成 conglomerate。因此，尽管是对非对映异构体盐进行的操作，相互拆分仍具有优先结晶的特征。

表 7.3　以非对映体为中间过程的拆分类型[1)]

拆分类型	拆分底物	拆分试剂	非对映异构体产物	
			难溶	易溶
a. 常规拆分方法	(±)-**Z-Ala**	+(−)-Eph→	(−)-**Z-Ala**·(−)-Eph	+(+)-Z-Ala·(−)-Eph
Marckwald 拆分方法	(±)-**Z-Ala**	+(+)-Eph→	(+)-**Z-Ala**·(+)-Eph	+(−)-Z-Ala·(+)-Eph
b. 常规拆分方法	(±)-**Z-Ala**	+(−)-Eph→	(−)-**Z-Ala**·(−)-Eph	+(+)-Z-Ala·(−)-Eph
交互拆分方法	(±)-**Eph**	+(+)-Z-Ala→	(+)-Z-Ala·(+)-**Eph**	+(+)-Z-Ala·(−)-Eph
c. 相互拆分方法	(+)-**Z-Ala**[2)]	+(±)-Eph	(+)-Z-Ala·(+)-**Eph**	+(+)-Z-Ala·(−)-Eph
d. 相互拆分方法	(±)-**Z-Ala**	+(±)-**Eph**	{(+)-**Z-Ala**·(+)-**Eph**[3)] (−)-**Z-Ala**·(−)-**Eph**[4)]	+(−)-Z-Ala·(−)-Eph[5)] +(+)-Z-Ala·(+)-Eph[5)]}

1) 拆分类型：(a)常规和 Marckwald 拆分方法；(b) 常规和交互拆分方法；(c) 相互拆分方法(参阅正文)；(d) 相互拆分方法。拆分底物与产物以黑体标出。

2) 该拆分是对富含 (+)-Z-Ala 的 Ala 进行的。

3) 播入 (+，+)-盐晶种。

4) 播入 (−，−)-盐晶种。

5) (+)-Z-Ala·(−)-Eph 和(−)-Z-Ala·(+)-Eph 非对映异构盐不结晶。

Z-Ala = C_6H_5—$CH_2OC(=O)NHCH(CH_3)COOH$　　Eph = H—C(CH_3)—$NHCH_3$；H—C—OH；C_6H_5

N-苄氧羰基丙氨酸　　(1*R*,2*S*)-(−)-麻黄碱

人们已经研究了由外消旋酸和外消旋碱，相当于“外消旋-拆分底物”加上“外消旋-拆分试剂”形成的非对映异构体盐对的热力学性质(这种非对映异构体盐对

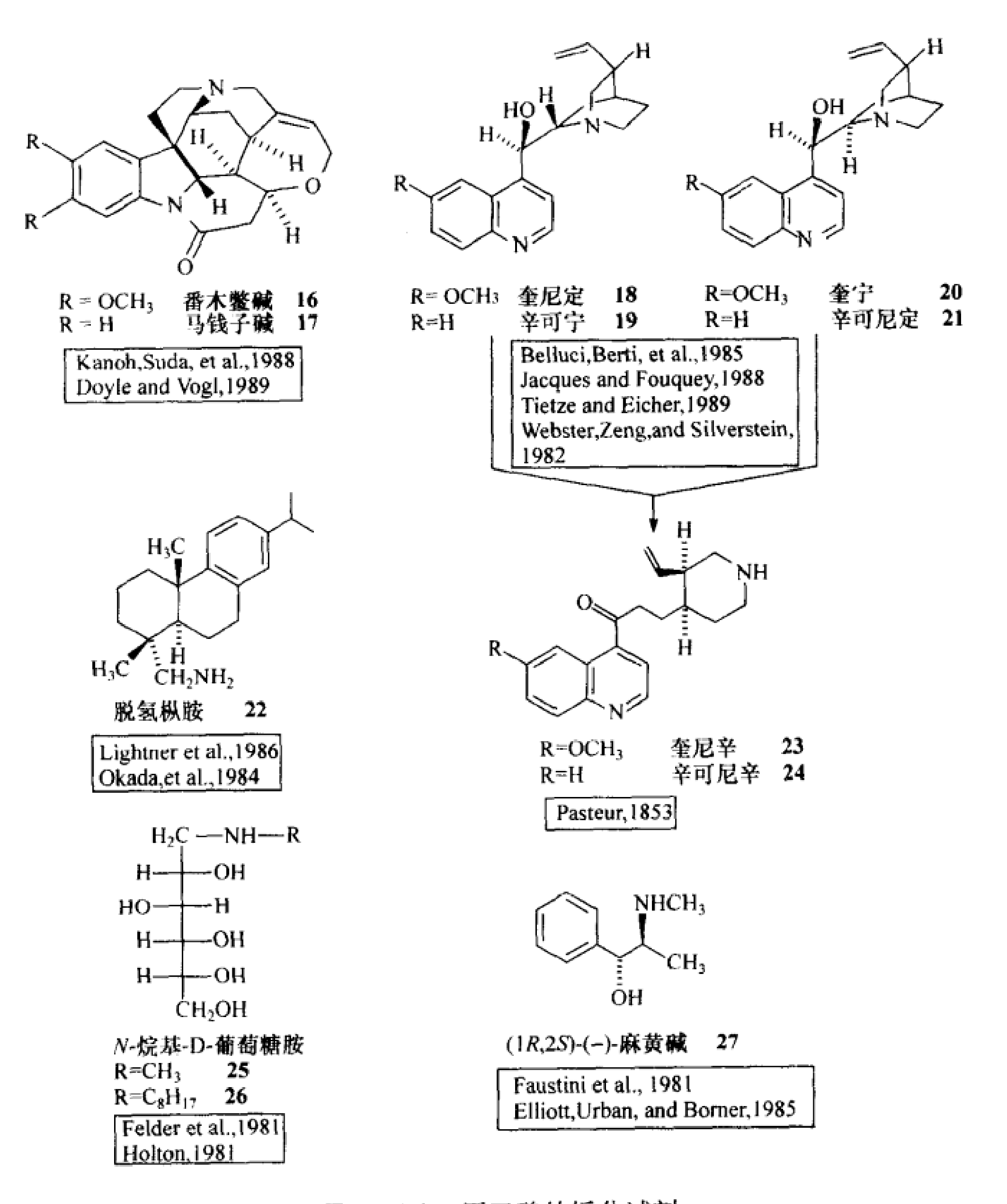


图 7.9(a)　用于酸的拆分试剂

在天然生成的试剂中，所示的绝对构型与立体化学图表集(*Atlas of Stereochemistry*, Klyne 和 Buckingham，第二版，第Ⅰ和Ⅱ集，牛津大学出版社，纽约，1978)中的一致。而对于合成的拆分试剂，虽然两个对映体都有可能用于拆分，但只显示一种

的形成是一个多世纪以前曾由 Meyerhoffer 研究过的“交叉盐-对”的一种特殊情形)[61]。它们有两种可能的特征：①简单共晶的形成，如前面举例引用的苯基乳酸与 α-甲苄基胺在动力学控制(种晶)条件下，发生相互拆分；②内部形成相互拆分是禁阻的双盐[加成化合物；相图如在图 6.3(b)中的一样]。更为特殊的是，在前一种情形中，一种盐对(在苯基乳酸加上 α-甲基苄胺情形中的 *p* 盐对)更加稳定，即沉析在晶种上的那种；较不稳定的 *n* 盐-对(可以独自制备)却未出现。扁桃酸加

上去氧麻黄碱是第二类特征的一个实例;这里,p 和 n 盐-对均是加成化合物(与共晶有不同的组成)。

> 如果酸碱反应对生成的盐具有相同的旋光符号(如果两者都是 +,则为 p_+,如果两者都是 -,则为 p_-),则非对映异构体盐被定义为 p,如果非对映异构组分的旋光符号不同,则被定义为 n[4]。

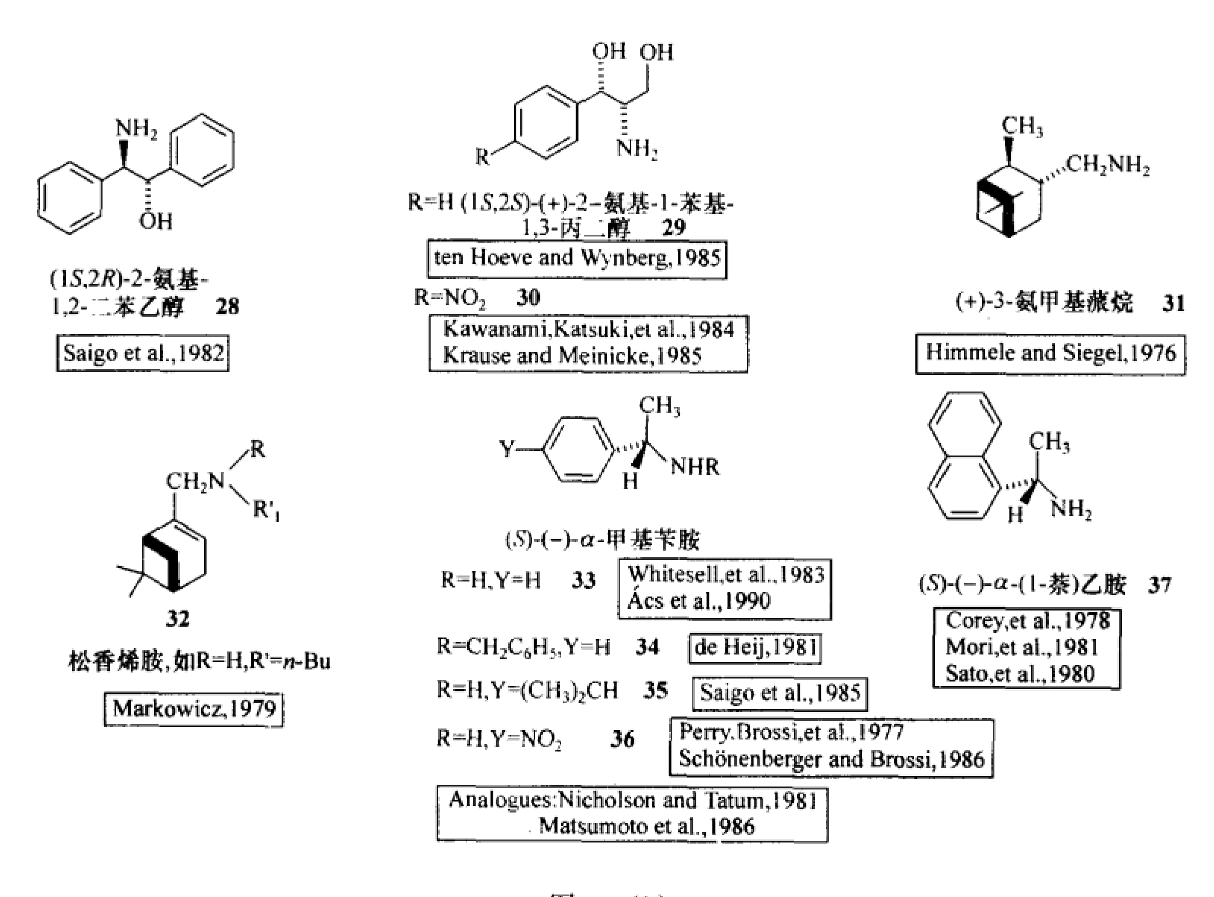


图 7.9(b)

在拆分中,是否使用纯对映体拆分试剂重要吗?答案是否定的。只要拆分试剂接近于对映纯,即使不是完全对映纯的,也是可以的。与早期深入人心的看法相反的是[27],通过非对映异构体衍生物的结晶,被拆分物质的对映体纯度可以超过拆分试剂的纯度。只要相应的溶解度较小的晶状非对映异构体的对映体纯度大于共晶的对映体纯度,从相关相图的审视中可以看出这个结果是显而易见的。尽管如此,最好不要使用低对映纯度的拆分试剂,因为许多结晶化步骤一定要达到立体化学的一致性,因此,包括产率都取决于拆分试剂最初的对映异构组成[4]。

对于拆分试剂来说具有什么样的结构特征是最理想的?一般说来,多官能团化合物要比单官能团化合物优越,而芳香族化合物要比脂肪族化合物好。因此 2-氨基-1-丁醇和 α-甲基苄胺是比仲-丁胺更常使用的拆分试剂。似乎是在非对映异

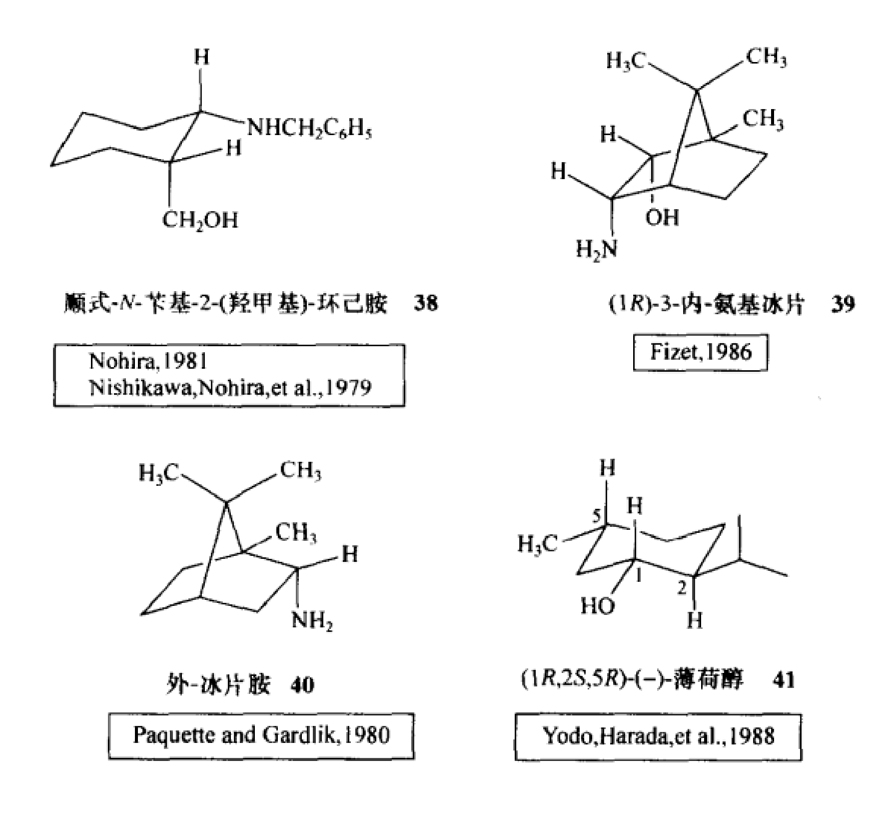


图 7.9(c)

构体的抗衡离子之间或共价非对映异构体不同基团之间的(非键)相互作用的多位点增强了非对映异构体对之间的溶解度差异,从而促进了它们的分离[52]。在共价非对映异构体中的多重相互作用位点也是将后者选择性地"锚定"在色谱的固定相上,或将其以能够梯度淋洗的方式"溶解"在色谱液体固定相上的原因。非对映异构体分子的构造或构象的刚性或许是从固定相上选择性地"躲开"一种非对映异构体,从而贡献于分离的缘由[63]。刚性或许在基于溶解度差异的非对映异构体盐的分离过程中起作用,尽管这种判断还缺少证据。生物碱番木鳖碱具有刚性的七元环骨架(图 7.9,**16**),它在将低溶解性"赋予"羧酸盐上是相当有效的。番木鳖碱是最为广泛使用的碱性拆分试剂之一[4],关于这一点请参阅下文。

当其相互作用导致形成盐的酸性和碱性官能团更接近于"那些造成每一个不对称的" 因子时,如手性中心,以盐为中间过程的拆分更有可能成功[64]。强酸和强碱性的拆分试剂通常比弱的更有优势。弱酸和弱碱性拆分试剂可能会生成低解离稳定性的盐,或盐的生成有可能完全被阻止。具有强碱或强酸性是合成拆分试剂的优势之一,尤其对胺而言,它们通常比典型的生物碱拆分试剂的碱性还要强。例如,在 95%的乙醇中(10℃),α-甲基苄胺的 $pK_b = 4.5$,而番木鳖碱的 $pK_b = 5.9$[62]。许多相对较新的酸性拆分试剂就是以这种结构特征精心设计的,在下文中将描述它们(例如,在图 7.11 中)。

现代使用的主要拆分试剂的结构示于图7.9～7.15和图7.17中,它们根据待拆分底物的类型进行排布,同时还附有参考文献(大部分是1979年以后的)和这些拆分试剂用途的说明。本书虽未尝试从大量的有关拆分文献中总结出一份完整的拆分试剂清单,但却给出其结构很具代表性的若干化合物。更广泛的拆分试剂目录,以及它们的性质和制备方法,可以参考Newman[65]和Wilen[66]的论著。这些论著还包括大量有关拆分的描述,至于应用,可以参阅综述[4,52,67,68]。

7.3.1.1　用于酸和内酯的拆分试剂

用于酸和内酯的拆分试剂列于图7.9和7.10中。图7.9汇集了大量天然生成的碱以及由它们衍生的化合物,生物碱(**16**～**24**)特别是萜烯衍生物(**31**、**32**、**39**、**40**),以及合成胺(**27**～**30**、**33**～**38**)。在图7.9中,没有区分非对映异构体化合物是以结晶法还是以色谱法进行拆分。很少见到用碳水化合衍生物作拆分试剂。一个有意义的例外是在萘普生(**72**,图7.13)的拆分中,廉价的*N*-烷基-D-葡萄胺,例如,R=CH_3(**25**)和C_8H_{17}(**26**,图7.9)的使用。氨基酸及其衍生的碱主要用作羧酸的拆分试剂。化合物**42**～**48**是这类酸的代表(图7.10)。

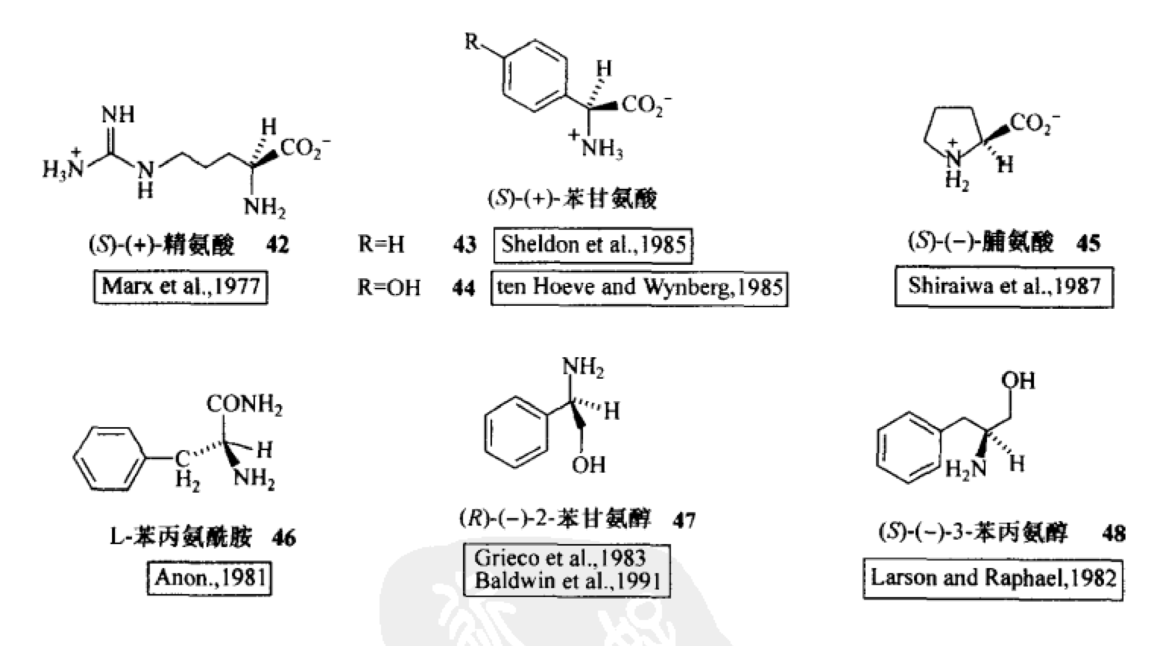


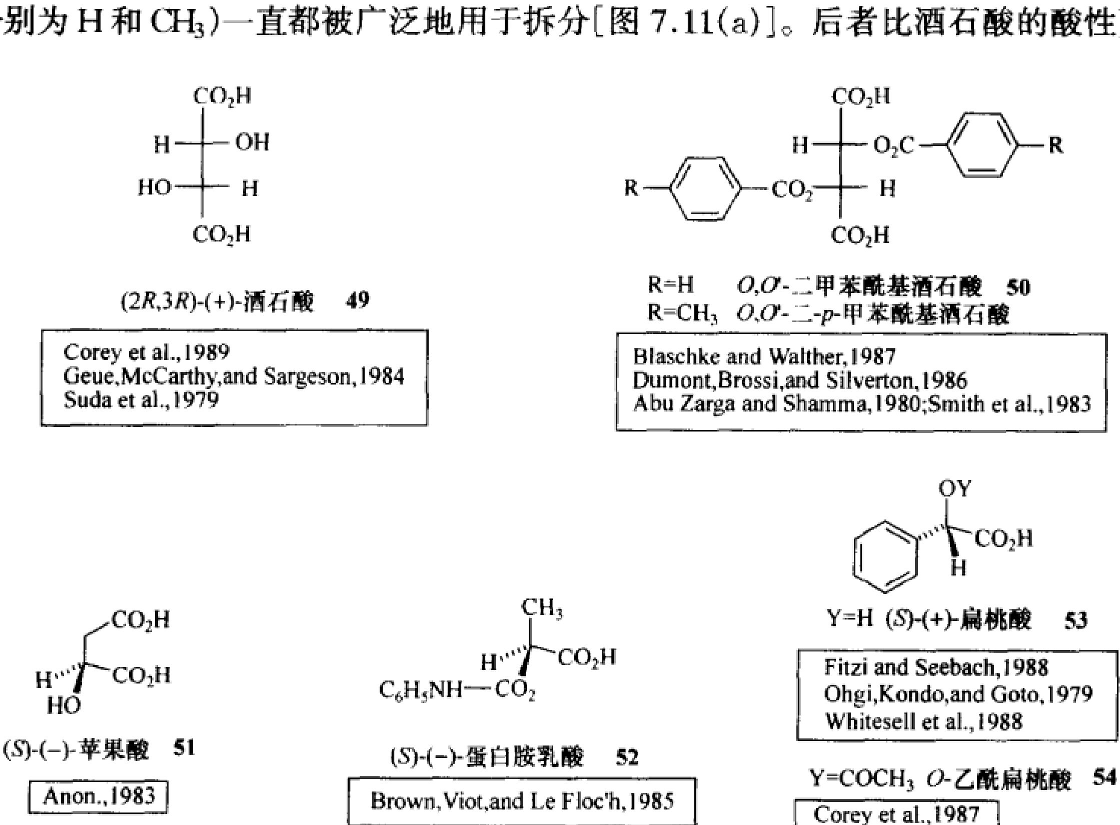
图7.10　氨基酸及氨基酸衍生的碱性拆分试剂

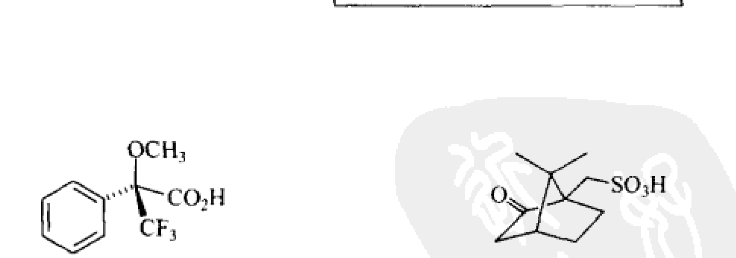
碱性拆分试剂通常用于将外消旋共价底物(羧酸、磺酸、各种各样的磷酸)转变成用结晶方法可以分离的非对映异构体盐。逐渐地,酸和内酯的拆分也涉及共价非对映异构体的形成,尤其是胺,如化合物**47**、**48**(图7.10)和酯[对于后者,参见图7.9(c)中的薄荷醇(**41**)],它们通过结晶或者通过色谱方法得到分离[4]。应用于经形成非对映异构酰胺而实现内酯拆分的拆分试剂,以**31**、**33**和**39**为例。酰胺

通常比酯类更易用色谱法分离。以酰胺为中间过程拆分的主要局限是，为了使已分离的酰胺非对映异构体水解，常常要求苛刻的条件。众多的有这样水解过程的拆分，可以通过恰当地引入羟基[如图 7.9(c)，**39** 和图 7.26]而变得容易进行(例如，通过邻位基团参与)。当为拆分底物或者拆分试剂的结构所允许时，或为了拆分之后的目的，对后者进行专门的改良(使去稳定)是可行的[4,69~74]。

7.3.1.2　用于碱的拆分试剂

酒石酸(**49**)以及它的酰基衍生物(如二苯甲酰基-和二-对-甲基甲酰酒石酸 **50**；R 分别为 H 和 CH_3)一直都被广泛地用于拆分[图 7.11(a)]。后者比酒石酸的酸性更





HO₂C　CO₂H　H₃C　C₆H₅

α-甲氧基-α-(三氟甲基)-苯基乙酸[Mosher 酸；MTPA]　56

Jacob,Ⅲ,1982

(+)-10-樟脑磺酸　57

Brown,Berry,and Murdoch,1985
Dumont,Brossi,and Silverton,1986
Smith et al.,1983

2-甲基-2-苯基-丁二酸　58

Gharpure and Rao,1988

图 7.11(a)　用于碱的拆分试剂

在合成的拆分试剂中，尽管两种对映异构体均有可能被用于拆分，但仅展示其中一种

强，且芳酰基的存在通过向拆分底物提供额外的锚定点，会增强非对映异构体识别。二苯甲酰酒石酸首次作为拆分试剂（在 20 世纪 30 年代）的应用是对外消旋-山梗烷醇酮的拆分，此酮被用作吸烟的阻止剂[75]。用多元酸，如 **49** 和 **50** 实现的拆分通常与拆分底物以 1:1 的化学计量比进行；分离出来的非对映异构盐是酸性盐[4]。

在过去 10 年所报道的胺（1°和 2°）的拆分中，扁桃酸（**53**）、*O*-乙酰基扁桃酸（**54**）和 *O*-甲基扁桃酸（**55**）[图 7.11(a)]作为拆分试剂扮演着重要的角色。至少在一个较小的范围内，这个规则也适用于类似物 Mosher 酸[MTPA 酸，图 7.11(a)，**56**]。1,1′-联萘磷酸（**59**）[图 7.11(b)]($pK_a = 2.50$)已被证明是一个非常有效的拆分试剂，即使是对很难拆分的 3°胺也是如此[76]。第二个合成的具有广泛用途的强酸性拆分试剂（由 ten Hoeve 和 Wynberg 引入）[56]是环磷酸（**60**）[图 7.11(b)；R = *o*-Cl]。

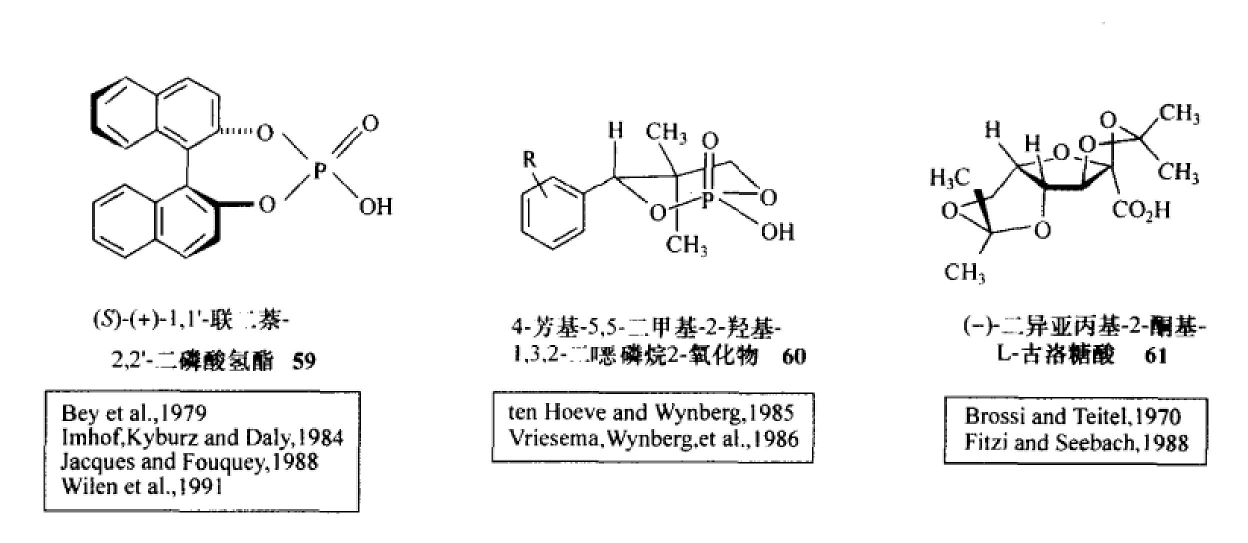


图 7.11(b)

所引证过的酸性拆分试剂（以及其他的酸性拆分试剂的结构示于图 7.11 中）在极大程度上都涉及以非对映异构盐为中间过程的拆分；相反，化合物 **55**、**62** 和 **63**（图 7.11）被应用于酰胺为中间过程的拆分；异氰酸酯（**64**）[图 7.11(c)]和薄荷醇衍生的 **65**[图 7.11(c)]分别通过生成尿素（非对映异构尿素甚至通过手性羟胺就可以形成[77]）和氨基甲酸盐而被用于胺的拆分。酸 **57**[图 7.11(a)]具有在立体中心上没有氢原子的有趣优点，因此在它的回收和循环过程中，特别是当这些操作是在碱性条件下进行时，避免了外消旋化的危险。

7.3.1.3　用于氨基酸的拆分试剂

氨基酸一般是以"被保护"的形式，即主要以氨基的衍生化而被拆分的[4,52]。在方法学中扮演重要角色的基团是：*N*-乙酰基、*N*-甲酰基、*N*-苯甲酰基、*N*-甲苯

(−)-N-丁氧羰基-L-苯甘氨酸 **62**

Rittle et al.,1987

(S)-(−)-α-甲基-α-苯基丁二酸酐 **63**

Gharpure and Rao,1988

α-甲苄基异腈酸酯 **64**

Schönenberger and Brossi,1986

氯甲酸薄荷酯 **65**

Nohira and Hauske,1977

图 7.11(c)

磺酰基、N-邻苯二甲酰基、N-苄氧基和 N-(对-硝苯基)亚磺酰基。这些氨基酸可以与碱性拆分试剂,如番木鳖碱 **16**、奎宁 **20**、麻黄碱 **27** [图 7.9(a)]以及伪麻黄碱形成非对映异构盐而被拆分,在其他类型中有氯霉素碱 **29** [图 7.9(b)]与酪氨酸酰肼(图 7.12,**66**)[78]。内酯 **68** (一个被保护的糖醇)经由酯生成已经被应用于 γ-氨基丁酸同系物的 N-苯二甲酰亚胺基衍生物的拆分[79]。

一个明显是专门针对氨基酸的应用广泛且具有吸引力的方法是同步衍生化和盐形成,以方程(7.1)举例说明[80]:

$$FCH_2-\underset{^+NH_3}{\overset{H}{C}}-COO^- \xrightarrow[\text{(图7.9,20)}]{\text{乙酰丙酮, 奎宁}} FCH_2CH(COO^-)-N(H\cdots O)\text{(烯胺)} \cdot \text{奎宁-}H^+ \qquad (7.1)$$

用酸性拆分试剂进行的氨基酸拆分相当普遍。未保护形式的氨基酸能够被拆分:如用扁桃酸(**53**)生成酰胺[81]或盐来实现[82,83]。其他具有代表性的例子是用 10-樟脑磺酸(**57**)[图 7.11(a)][84]拆分酪酸(CH_3)CCH(NH_3^+)COO^-;用 1,1′-联二萘磷酸(**59**)[图 7.11(b)],拆分 o-酪氨酸[85]和高蛋氨酸[86];用酸 **67** (图 7.12)拆分精氨酸[87]和 p-羟基苯甘氨酸[88]。

已有报道用酮 **69** (图 7.12),一个 α-蒎烯的衍生物来实现作为 Schiff 碱的氨基酸酯的拆分[89]。

酪氨酰肼 66

Boggs Ⅲ, Hiskey, et al., 1979
Yamada and Okawa, 1985

α-苯乙烷磺酸 67

Chibata et al., 1984
Yoshioka et al., 1987

核糖内酯 68

Allan and Fong, 1986

2-羟基蒎烷-3-酮 69

Bajgrowicz, Jacquier, et al., 1984

图 7.12 用于氨基酸的拆分试剂

7.3.1.4 用于醇、二醇、硫醇、二硫醇和酚的拆分试剂

25年前,绝大部分需要拆分的醇都先被转化为邻苯二甲酸氢的衍生物,然后这些酸性衍生物再通过与生物碱反应转化成非对映异构盐[4,66,90~92]。

目前邻苯二甲酸盐的方法已经很少使用,而最为常见的是将醇转化为非对映异构酯的拆分;后者经由结晶法或色谱法而分离。最显著的变化是,合成或半合成的酸性拆分试剂在这一过程的广泛应用,以及能使用色谱分离非对映异构酯混合物的简易性。用作非对映异构体酯(在二醇的情况下常常是转化成单酯)的醇或二醇的拆分试剂分别是,扁桃酸(**53**)、*O*-乙酰基扁桃酸(**54**)[图 7.11(a)][93]、*O*-甲基扁桃酸(**55**)[94~96];Mosher 酸(**56**)[图 7.11(a)][97]、ω-莰烷酸(**70**)(图 7.13)(也用于手性苯酚[98]以及肌肉-纤维醇衍生物的拆分[99,100];文献[100]提供了拆分之后回收 **70** 的清晰资料),顺式-菖酮醛(**71**)、萘普生(**72**)、反式-1,2-环己烷-二羧酸酐(**73**)和四羟基-5-羰基呋喃羧酸(**75**)。醇也可以作为10-樟脑磺酸酯被拆分[101]。

氨基甲酸酯被反复地用于醇(甚至3°醇)的拆分[102]。用于此目的的特殊拆分试剂还有 α-甲苄基异氰酸酯[图 7.11(c), **64**][103,104]以及1-(1-萘基)乙基异氰酸酯。

保护形式的D-葡萄糖(甚至L-葡萄糖)(图 7.13, **74**)已经被用作鬼臼毒素,一种拆分抗肿瘤葡萄糖苷的糖苷配基醇的拆分试剂,非对映异构的葡萄糖苷酯已被色谱分离。类似的2-氨基-2-脱氧吡喃葡萄糖也被用作拆分试剂[105]。

图 7.13 用于醇、二醇、硫醇、二硫醇和酚的拆分试剂以及拆分辅助剂

7.3.1.5 用于醛和酮的拆分试剂

用于直接拆分醛和酮的拆分试剂的分子式示于图 7.14。更常见的类型是那些能产生非对映异构的缩醛或缩酮,即酒石酸的衍生物 **76** 和 **77** [图 7.14(a)]以及 (R,R)-2,3-丁二醇的类型[106]。α-甲基苄氨基草酰肼[图 7.14(a),**78**]是一个已被用于酮拆分的羰基衍生化试剂。用各种胺或氨基酸酯(如 **79**)制备的羰基化合物的 Schiff 碱可以通过结晶法[107]、薄层色谱法或高效液相色谱法(HPLC)分离。在一种潜在的避孕剂棉子酚的例子中,一个二醛(图 7.15)就是以这种方式拆分的[108,109]。

分别由(S)-脯氨酸和(R)-谷氨酸[110]衍生而来的(R)-和(S)-1-氨基-2-甲氧基甲基四氢吡咯[RAMP 和 SAMP 试剂,图 7.14(b),**80**],主要被用作非对映选择性和烷基化、羟醛缩合及 Micheal 加成的手性辅助剂[111]。已有通过形成非对映异构的腙而被用作拆分试剂的报道。类似的 SASP 试剂 **81** [图 7.14(b)]也已被开发成为醛拆分的特异性试剂。

N,S-二甲基-S-苯基磺酰亚胺 **82** 是用于酮拆分的多用途试剂[10],方程式(7.2)中所示的例子揭示了这样一个事实,试剂 **82** 的应用代表了在拆分过程中避免形成额外立体中心的通常规则的一个例外(在锂盐加成的过程中形成了一个新

的立体中心,因此有四种可能的非对映异构产物)。在某些例子中,由于只观察到两种非对映异构体,说明加成通常以高度立体选择性进行。例如,用(－)-薄荷酮对 **82** 的交互拆分已有报道[112]。

(2R,3R)-(+)-酒石酸二乙酯　**76**

Demuth et al.,1984
Demuth et al.,1986
Hill,Paquette,et al.,1985

(−)-1,4-二-O-(4-氯苯基)-L-苏糖醇　**77**

Tamoto et al.,1984
Terashima et al.,1982

(S)-α-甲基苄氨基草酰肼　**78**

Tőkés,1987

(S)-(−)-安非他明　**79**

Kai,Liang,et al.,1985

图 7.14(a)　用于醛和酮的拆分试剂,用于羰基化合物的拆分辅助剂

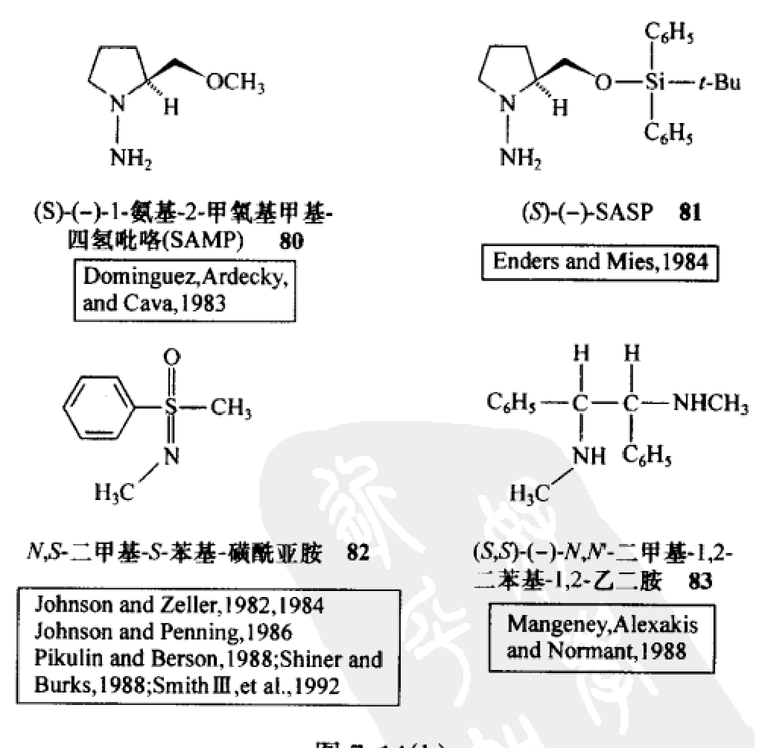


图 7.14(b)

$$\text{2-叔丁基环己酮} + C_6H_5-\overset{O}{\underset{N-CH_3}{S}}-CH_2Li \xrightarrow{82 \xrightarrow{BuLi}} \;\underset{(b)\ H^+}{\overset{(a)\ -78℃}{\rightleftharpoons}}\; \text{色谱分离的非对映异构体} \xrightarrow{80\sim120℃} \text{已拆分的酮} + 82 \tag{7.2}$$

当醛和酮经由非对映异构的噁唑烷而拆分时,还会产生额外的立体中心,这些噁唑烷通过与麻黄碱 **27** [图 7.9(a)]反应[113]以及通过手性酮与 SO_2 反应生成的重亚硫酸盐加成化合物而制备。方程(7.3)即为一例。非对映异构盐混合物有可能通过结晶法分离,以及明显更好地是在硅胶上通过色谱法进行的分离。

图 7.15 棉子酚

$$\text{酮} + C_6H_5-\underset{}{\overset{CH_3}{CH}}-NH_2 + SO_2 \underset{}{\overset{H_2O}{\rightleftharpoons}} \text{加成物}(SO_3^-,\ OH) + H_3\overset{+}{N}-CH(CH_3)C_6H_5 \tag{7.3}$$

化合物 **83** [图 7.14(b)]专门用于经由非对映异构咪唑啉[方程(7.4)]的形成和色谱分离的醛的拆分。在咪唑啉中没有额外的立体中心说明将 C_2 对称性引入拆分试剂结构中的优越性[114]。

$$\xrightarrow{R-CH=O} \tag{7.4}$$

7.3.1.6 其他拆分试剂

手性三唑酮,如衍生自内-冰片胺[图 7.9(c),40][115]的 **84** (图 7.16),与各种双烯可以很容易地发生 Diels-Alder 加成反应。经由水解-氧化的逆向 Diels-Alder 反应获得的非对映异构尿唑加成物的分离构成了手性二烯,如取代的环辛四烯拆分的基础。

(−)-内-冰片-1,2,4-三唑啉-3,5-二酮 **84**

Gardlik and Paquette,1979
Paquette and Gardlik,1980
Paquette et al.,1980
Paquette and Wang,1988

(−)-10-巯基异冰片 **85**

Eschler,Haynes,et al.,1988

图 7.16 其他拆分试剂

通过一个新颖的可逆 Michael 加成-消除反应而实现的 α,β-不饱和酮(4-特-丁氧基环戊-2-酮)的拆分值得关注[方程(7.5)]。由 10-樟脑磺酸衍生而来的拆分试剂是(−)-10-巯基异冰片(图 7.16,**85**)。此拆分的成功取决于几个因素,且所有这些因素都倾向于阻止生成的、很难处理的非对映异构体混合物在立体中心数目上的增加,这些中心在硫化物和亚砜加成物中产生。Michael 加成专一地以反式进行,并且硫加成物的氧化具有高度的立体选择性[116]。

外消旋-薄荷酮 **86** 的光学活化阐明了拆分和不是唯一的立体选择性合成结合的一种类型。将酮转化为 1,3-二噻烷之后,在 Sharpless 条件下,用(R,R)-酒石酸二乙酯(DET)进行对映选择性氧化(参阅 7.5 节)。非对映的 1,3-二噻烷-S-氧化物的混合物可以通过低压色谱法分离。分离后的氧化物脱氧化,进行非外消旋二噻烷的断裂,得到 ee=93%的薄荷酮[117](图 7.17)。与方程(7.5)中所示拆分的相似之处是显而易见的;然而应该注意在图 7.17 所示的过程中,没有使用拆分试剂。

t-BuO, SH, OH, H, H_3C, N, CH_3, S, Cl, CO_3H, 硅胶, S^+, O^- 两个异构体(1:1)(一个结晶)

(7.5)

图 7.17　薄荷酮的光学活化

7.3.2　拆分原理与实施

客观地讲,几乎所有的手性化合物都无法抗拒拆分。然而,如何成功地选择拆分试剂,以及最合适的技术的指导方针实际上几乎仍然停留在定性水平上。在本节中我们将鉴别已经取得的成就,以解释为什么一种拆分试剂优越于另一种;已知的阻止拆分成功的因素;以及某些旨在理解为什么一种特殊的拆分试剂可以与待拆分底物的一种对映体形成比与另一种对映体更稳定(或更不稳定)的非对映异构盐的研究。我们也将介绍一些针对目标对映体的产率和对映体纯度而设计的、以非对映异构盐为中间过程的优化拆分的近期研究。

长久以来人们就已经认识到,从定性的角度,拆分底物与拆分试剂之间的多重相互作用对高效率的拆分有利,尽管它们不一定[52]必须存在。“三触点相互作用模型”(6.4.16 节和图 8.7)的应用可以部分地解释结合了芳香环和除酸或碱功能性以外的官能团,有像在 *O*,*O*′-二苄氧基酒石酸(**50**)以及扁桃酸(**53**)[图 7.11(a)]拆分试剂中的一样的效力。毫无疑问这种模型也可为新拆分试剂的设计提供指导。

对用酒石酸拆分苯基甘氨酸(图 7.10, **43**)衍生物的统计研究表明:对拆分结果(产率以及拆分产物的对映体组成)的主要影响是外消旋体(拆分底物)的结构,特别是苯环上取代基的性质[118]。这类研究是建设性的,如果经过修正,在未来可能具有实用价值。

建立在共价非对映异构体的形成以及色谱分离基础之上的拆分,在很大程度上依赖于固定相和流动相组分间相互作用的本质和程度。其中某些因素将在 7.3.4 节中描述。必须强调的是,在这些共价非对映异构体的形成中,要么要求使用过量的拆分试剂,要么需要很长的反应时间,否则反应将不完全。在比例上不是 1:1 的非对映异构体混合物的形成证明,有可能发生了动力学的拆分[95]。

以非对映异构盐为中间过程的拆分主要依靠溶解度差异。这一事实通过对扁桃酸[图 7.11(a),**53**]与 α-甲基苄基胺[图 7.9(b),**33**]间的反应研究得到非常明确的阐述。当拆分在水溶液中进行时,首先沉淀下来的几乎是纯的 *n* 盐(7.3.1

节)[119]。这一事实与随后得到的结果相一致:在 **53** 与 **33** 间形成的 p 盐在 10～30℃间,在水中比 n 盐更易溶解[120]。

某种拆分试剂的拆分能力可以依据参数 $\boldsymbol{S}$ 来测量,它的变化范围从没有拆分时的 0,到一个对映体以 100%得到时的 100% ee。

$$\boldsymbol{S} = k \times p = \frac{k_p - k_n}{0.5C_0} \tag{7.6}$$

式中:k 为化学(非对映异构体)产率(当产率为 100%时,$k=2$;然而原则上 $\boldsymbol{S}$ 不会超过 1,因为在拆分中没有不对称的转化,对映纯物质产率的最大值不超过 50%);p 为回收的拆分底物的对映体纯度(对于 100% ee,$p=1$)。正如方程(7.6)所表示的,$\boldsymbol{S}$ 分别与 n 和 p 盐的溶解度 k_n 和 k_p 有关,也与拆分底物的初始浓度 C_0 有关。方程(7.6)允许我们从测量的溶解度计算一个拆分中所能达到的最大产率。图 7.18(a)说明,在 p 盐是更易溶解的非对映异构体的情形中,当 $0.5C_0 = k_p$(其中 p 盐饱和)时,获得 $\boldsymbol{S}$ 的最大值。

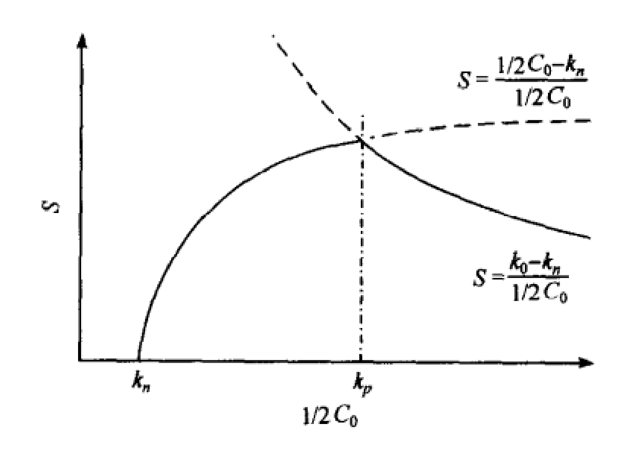


图 7.18(a)　当 p 盐比 n 盐(关于 p 和 n 的定义参阅 190 页)有更大的溶解度时,拆分能力 $\boldsymbol{S}$ 作为产物初始浓度 C_0 的函数的理想曲线

[摘自 van der Haest, A. D. Wynberg, H., Lausen, F. J. J. 和 Bruggink, A. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1990**, *109*, 523, 经皇家荷兰化学会允许]

人们将一系列的手性磷酸[图 7.11(b),**60** 及其类似物]对外消旋-麻黄碱的拆分能力 $\boldsymbol{S}$ 与非对映异构体对之间的熔化焓差建立了相关。差值越大,拆分能力越强。这些作者观察到,在用酸 **60** 以及它的 5 个同系物拆分麻黄碱时,$\boldsymbol{S}$ 几乎与使用的醇溶剂无关;然而,拆分能力却与晶体非对映异构体盐的晶格能差密切相关。

在拆分中得到的非对映异构体的二元混合物通常形成简单的共晶;也就是说,它们的熔点是由不对称的相图概括出来的,正如图 7.18(b)所示[4]。由于一个纯非对映体的最大产率是由 EM/EN 给出,那么"最好的"体系便是那些共晶远离组

成 M(在以非对映异构体为中间过程的拆分中得到的 50:50 的混合物)的体系[121]。就像 **S** 所示,非对映异构体为中间过程的拆分效率,如参数 **S** 所反映的一样,可以从二元相图[图 7.18(b)]的共晶组成 x_e 来计算。当母液到达共晶组成时,如果结晶化(在平衡条件下)停止,那么就可以得到纯的非对映异构体[$p=1$,方程(7.6)],并有

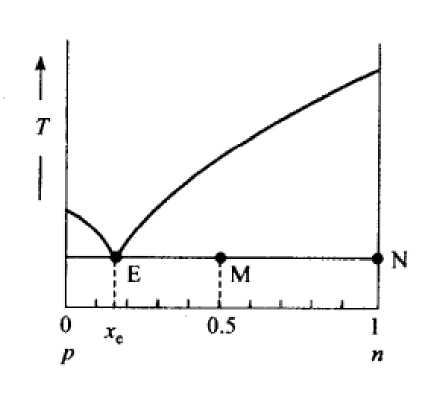


图 7.18(b)　两种非对映异构体混合物的典型熔化相图(E=共晶)

$$\boldsymbol{S} = \frac{1-2x_e}{1-x_e} \qquad (7.6a)$$

基于构象的因素,(*S*)-相对于(*R*)-**87**,对于拉沙里菌素 A 的优先"配位络合"(非对映异构体盐的形成)的能量低于 2.5 kcal/mol 的量级[121]。

图 7.19　结构 **87** 和拉沙里菌素 A

对于取决于非对映异构体之间的溶解度差异的拆分,取得成功的两个关键要求是[120]:①形成的非对映异构体对中的至少一个必须能够结晶;②二者间的溶解度差异必须显著。尽管溶剂的影响常无法预见,但它对于达到这两点要求却起着至关重要的作用[4]。

用番木鳖碱(**16**)[图 7.9(a)]作为拆分试剂(在非特定溶剂中)对 2,2′-二甲基-6,6′-联二苯羧酸的拆分的早期报道是不成功的。但在甲醇-丙酮(7:3,体积比)中的重新拆分,一次结晶后得到约 100% ee 的(*S*)-(+)-异构体;在丙酮中结晶,从母液中回收的盐是(*R*)-(−)-异构体(大约 99% ee)[122]。

两个潜在的问题也许会阻止拆分成功:①两个非对映异构体也许会相互作用形成复盐或加成化合物。这个结果导致两个非对映异构体同时沉淀。拆分底物的回收产生外消旋体。②两个非对映异构体在形成固体溶液的固态下可能部分地相互混溶。非对映异构的抗衡离子之一无力嵌入另一个非对映异构体的晶格中,这将使混溶的可能性最小化[4]。

从更实际的角度来看，除了拆分试剂（参阅上文）的选择以外，以非对映异构体盐中间过程的拆分产出，即初始沉淀的产率及对映富集还受到各种因素的严重影响，如溶剂的性质和体积、计量比、温度[123]和 pH 等。有时溶剂的性质对拆分产生戏剧性影响的原因之一是，溶剂能够有差异地使两种晶体非对映异构物种溶剂化。结果是两个物种的相对溶解度发生了变化。关于溶剂影响的例子，特别是水对 p 和 n 盐相对溶解度的影响在 Jacques 等的著作[4]中阐述。溶剂化盐的晶体结构有时可以帮助我们发现水在促进拆分时所起的各种神奇作用[124]。

日益增多的拆分试剂非化学计量（例如拆分底物/拆分试剂 = 1:0.5）的共同使用，主要是靠技巧地调节一个可分离非对映异构盐体系的 pH[64,125~128]。这种调节的主要优点是：无论是拆分试剂还是溶剂的使用量，以及所获得的拆分产物的产率都是经济的[4]。当在一个“非化学计量”的拆分中通过加入非手性酸或碱[129]，使得酸-碱的比例又回归到 1:1 时，在反应混合物中明显地存在另外的盐。对于这种现象，在研究一种厌食药物氟苯丙胺的樟脑盐，以及一种描述目标非对映异构体的产率随底物/拆分试剂比率变化的最优化方法学时已经做过详尽分析[130]。

已经有人研究过 pH 对在顺式-苄氯菊酯酸（图 7.20）拆分中所形成的非对映异构体盐对产率以及对映体纯度的影响[131]，它是杀虫剂苄基氯菊酯与（S）-（+）-2-（N-苄氨基）-1-丁醇合成的中间体。如果非对映异构盐不形成 conglomerate[125]，那么通过以前所提到过的行之有效的热力学平衡模型[125]，可以将观察到的产率、对映纯度、旋光产率与热力学参数（溶解度、解离常数、熔化热）建立联系。如果这些盐表现为简单的共晶性质［即如果它们不形成加成化合物（参阅上文）］，则可以满足这个条件。

顺式-(1R,3R)-苄氯菊酯酸

图 7.20　顺式-苄氯菊酯酸

鉴于其非对映异构体盐几乎相等的溶解度（对于 p 和 n 的非对映异构体，25℃时在水中的溶解度常数分别为 K_{sR} = 1.5 mol/dm^3 和 K_{sS} = 1.2 mol/dm^3），可以推断，对 2-苄氨基丁醇对顺式-苄氯菊酯酸（图 7.20）的拆分在实践中是不可能的。然而，在该情形中如已经观察到的[131]，它们的盐的解离常数显著不同，只要通过加入氢氧化钠（最优为 0.45 当量）调节 pH 就能够影响产率［最大可以达到 49%；其中 $\boldsymbol{S} = k \times p = 0.49 \times 0.98 = 0.48$；参见方程(7.6)］[131]。一项相似的研究是用同样的拆分试剂对反式-苄氯菊酯酸的最优化拆分[132]。

虽然以前曾有通过非对映异构酯的蒸馏实现外消旋体拆分的报道，并已申请专利[133,134]，但就我们所知，该方法很少应用。然而，羧酸的拆分，如四氢呋喃-2-羧酸，通过与公斤级规模的（S）-缬氨酸或（S）-亮氨酸的甲酯形成的非对映异构酰胺的精馏，已有报道[135]。拆分的酸以及氨基酸拆分试剂在已分离的酰胺的酸水

解之后,可以一同被回收。

7.3.3 经由络合和包合化合物的分离

对于缺乏常规官能性(如手性烯烃和芳香烃、亚砜和膦)的化合物,可选择的拆分路线有限(参阅 7.5 节中的动力学拆分),但是可以通过结合成非对映异构金属配合物或通过与手性 π-酸反应而实现拆分[4]。

Cope 和他的同事们首次报道了通过将烯烃对映体并入非对映异构的反式铂(0)平面正方形配合物中[136,137]的反式-环辛烯的拆分。该配合物是低温结晶法可分离的(图 7.21)。其他的烯烃二烯,如螺[3,3]庚-1,5-二烯[138]、丙二烯、砷、膦和亚砜也都用类似的方法拆分。2-乙烯基四氢吡喃(**88**)已经通过形成四种非对映异构的铂络合物得到拆分(图 7.21)。用过量的乙烯从一种结晶络合物中将吡喃取代,得到(*S*)-(−)-**88** (92% ee)[139]。利用非对映异构的钯络合物分离阻转异构的膦胺的一个拆分实例已有报道[140]。一种称之为配体-交换色谱法的色谱变异法,主要应用于氨基酸的拆分,在该方法中将络合物中的一个手性配体结合到高分子上。

图 7.21　通过中性铂配合物的手性烯烃的拆分(仅显示一种非对映络合物)

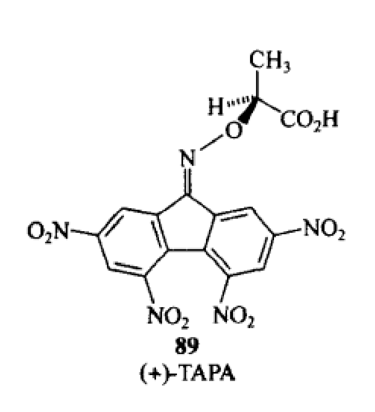


图 7.22　TAPA

非对映异构的 π-(或电子转移)络合物,尤其是在 π-酸 α-(2,4,5,7-四硝基-9-芴亚氨氧基)丙酸(**89**)(TAPA;图 7.22)[141]和手性 Lewis 碱间的络合物可能会相当强。这样的络合物有可能通过结晶法来分离[142,143]。对于碱性太低而无法用常规酸性拆分试剂拆分的手性芳香烃、杂芳香烃化合物以及芳胺已经用 TAPA 拆分开来。

在难以确定的稳定性情形中,非对映异构的 π-络合物之一发生结晶,而另一个则主要以游离状态留在溶液中。用(−)-TAPA 对六螺烯(图 6.6,**3**)的经典拆分展示的则是相反的情形;(−)-六螺苯结晶出来,而含有(+)-六螺苯的非对映异构 π-络合物留在溶液中[4,142,143]。基于 TAPA 的色谱拆分也将在 7.3.4 节中描述。一种取决于手性 Lewis 碱与非外消旋金属有机化合物(络合作用 GC)配位的类似拆分方法,已在 6.5.4 节中阐述。

在其他的分子内包合是一个十分普遍的现象,由 Schlenk[144]开创的将"包合方

法”应用于拆分不再被认为仅仅是出于好奇。我们将这些包合物分成两大类:①洞穴包合物(cavitate)[145],在这种包合物中手性底物(客体分子)部分或全部地被包合在提供手性空穴的手性物质(拆分试剂和主体分子)内。②在这类包合物中,客体分子被若干个形成笼子或遂道的拆分试剂分子所包围;它们常被称为笼状包合物(clathrate)[146~150]。

一种底物对映体的优先包合是主客体分子间氢键和 van der Waals 相互作用的结果。然而,除此之外一定还存在客体分子的大小和形状与主体空穴相应的大小和形状之间的匹配问题。虽然客体分子的大小和形状会发生变化,如果它们是构象易变的话,在主体分子的空间中有可能提供更大的活动范围,尤其是在晶格包合物的情形中。对映异构包合物的分离可能取决于有差异的稳定性和溶解度。拆分底物的回收可能涉及熔化、溶解或对映富集客体的提取。

在第一类(洞穴包合物)中,在外消旋环状聚醚(手性冠醚)[151]空穴中的氨基酸衍生物的一个对映体的包合中,只导致更稳定的非对映异构络合物以对映纯形式结晶[152]。仅包含一个立体源元素的手性冠醚的拆分已经报道[153]。通过与冠醚的对映体之一形成络合物也有可能实现外消旋苯甘氨酸(和高氯酸盐一样)的交互拆分(参阅 7.6 节)。

环糊精,水溶性的大环葡萄糖寡聚物,通过 α-1,4 形式连接的具有六个或更多的吡喃型葡萄糖单元,在溶液中形成结晶状的 1:1 洞穴包合物。这种络合物也可以通过碾磨(或超声处理)固态的主客体反应配对物而形成。Cramer 和 Dietsche[154,155]首先描述了各种官能化的化合物(羧酸、酯和醇)通过在 β-环糊精(环庚多糖;图 7.23,**90**)中包合而实现的部分拆分。虽然对映富集率较低(<11% ee),但在操作过程中并非固定不变。在特殊情况下可以实现 60%~70% ee 量级的富集,如次磷酸盐[156],而且可以通过重复这种包合过程,从而提高对映富集。衍生化的环糊精构成了对映选择性 GC 固定相的基础,这种固定相能够色谱拆分大量的外消旋体(参阅 6.5.4 节)。

90

β-环糊精(β-CD;环庚烷支链淀粉)

图 7.23 β-环糊精

在第二类包合络合物(笼状包合物,在该包合物中客体分子被许多主体分子所包围)中,有时候正是客体分子的存在诱导了隧道的形成,在此隧道内主体晶格必然包含被包含的客体分子。值得注意的是,在拆分中有用的晶格包合物是与无手

性的尿素和在溶液中容易外消旋化的手性化合物 TOT(图 7.4,7)形成的(7.2.4 节)[148,157]。虽然游离的尿素以四方晶格结晶,但在多种客体物质存在的情况下,它被诱导以六方晶格结晶,在这种晶格中,客体分子被包合在或者具有右手螺旋,或者具有左手螺旋构型的管状隧道中[158,159]。

迄今在通过包合物的形成而用于拆分的主体类型中,最有用的是 TOT (图 7.4,**7**)[160,161]。虽然 TOT 以无客体形式作为外消旋化合物结晶,但在无数客体分子中只要任意一种存在的情况下,它以 conglomerate 结晶。在后者的晶体中或者含有 (*P*)-(＋) 构型的 TOT(右手螺旋桨),或者含有 (*M*)-(－)构型的 TOT(左手螺旋桨),而且客体分子停留在内的空穴也具有了相应的手性。当在室温下成批量地解离含有客体分子的晶体时,由于 TOT 产生了对映异构化[$P \rightleftharpoons M$ 互变,$\Delta H^{\ddagger}$ 大约为 21 kcal/mol(大约 88 kJ/mol)],其旋光度几乎降到了零。笼状包合物(空间群 $P3_121$;主-客体比率为 2:1)由小分子(达到六个非氢原子;客体分子的长度小于 9 Å)形成,观察到的对映富集范围从小于 1% ee 到至少是 83% ee[162,163]。在 2-卤丁烷 [X＝Br 和 Cl;(*P*)-(＋)-TOT/(*S*)-2-卤丁烷是优势的立体异构体] 的情形中,虽然用 3.5 kcal/mol(15 kJ/mol)的能量能够分离两种非对映异构络合物,但在晶格中客体分子的双重无序可能是所观察到的有限立体选择性的原因;在含有晶胞单位的三个空穴中,每一个可以容纳 2 个 *R* 和 1 个 *S* 客体分子(对于 2-氯和 2-溴丁烷观察到 32%～45% ee)。在 2-丁醇中所观察到的非常低的对映富集(＜ 5% ee)与该客体分子一个额外(扭转)的自由度有关。

晶格包合物也可以由其他手性主体分子形成。在较为熟知的例子中有生物碱番木鳖碱和鹰爪豆碱[148,149]。1981 年,人们观察到手性的 3-炔醇与番木鳖碱[图 7.9(a),**16**]形成了稳定的 1:1 分子络合物[164]。从在丙醇中形成的晶体络合物中回收的醇显示出高对映纯度[方程(7.7)]。

91(OH, C≡CH) ＋ 番木鳖碱 (1∶1) ⟶ 1:1络合物 —HCl⟶ (*R*)-(+)-**92** 100% ee　　(7.7)

↓ (*S*)-(−)-**92** (93% ee)(从母液中分离)

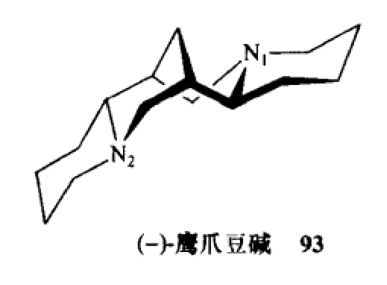


图 7.24　鹰爪豆碱

在醇和番木鳖碱之间的强氢键可以通过红外光谱法和 X 射线结晶法得到证实,这些氢键是伴随醇的拆分的高效非对映异构识别的部分原因。用番木鳖碱对二元醇、丙二烯醇和氰醇的类似拆分已取得成功[149]。随后又发现,也可以用(－)-鹰爪豆碱(图 7.24,**93**)作为包合主体对三级炔

醇[165]进行同种类型的拆分。人们已观察到通过包合物形成 Tröger 碱(图 7.27, **98**)的非外消旋硫酸二甲酯盐可以用作醇(如 2-苯基-1-丙醇)的拆分试剂[166]。

除了番木鳖碱和环糊精这两种天然产物之外,其他的主体化合物在用于拆分其他化合物之前都需要首先被拆分。现在这个限制在将化合物 **94** (图 7.25),衍生自 (2*R*,3*R*)-酒石酸二乙酯(用天然酒石酸制得),用于拆分 Wieland-Miescher 酮(**95**)[167] 时被回避掉了,也是衍生自 (2*R*,3*R*)-酒石酸二乙酯的化合物 **96** (和类似物),对于具有 C_2 对称的手性化合物的拆分也已证明是有用的主体分子。另一个不需要预先拆分的主体是胆汁酸(**97**)(图 7.25);后者也已证明可以通过包合拆分内酯[168]。

94　**95**　**96**　**97**

图 7.25　结构 **94**～**97**

与这些拆分方法的高效性和简单性同样显著的是,这些方法对于原本很难拆分的中性化合物的有效性。已很清楚,造成拆分非对映异构体识别的原因是由于在隧道包合络合物中主客体分子的有利堆积。在某些情况下,该识别可以归因于主客体之间特殊的氢键键合[169]。

Lucas 和 Gould 发现[170]了卤代烃(1,2-二溴丙烷和 3-氯-2-丁醇)的非均相番木鳖碱中间过程的拆分,并且还应用于 (±)-2,3-二溴丁烷[171]。由于这类拆分的识别不涉及动力学拆分,也就是脱卤化氢作用[171,172],而取而代之的是因为络合(化学计量比似乎是 1:1), Toda 和他的同事们通过番木鳖碱对醇的拆分(参阅上文)[169]和卤代烷的包合拆分,发现番木鳖碱晶格拥有可变高度的能够包合溶剂分子、客体离子和中性客体分子的大隧道而合理地给以解释[124]。也就是说,所有这些利用番木鳖碱的拆分(甚至通过形成盐而对手性酸的拆分)都是由于包合物的形成(参阅 7.3.2 节)所致。人们认定有一种可能性,即在用番木鳖碱(参阅 7.4.3 节)[173]对 α-六氯环己烷的拆分中,卤素化合物的立体选择性包合渗入到了番木鳖碱的晶格中。

7.3.4 色谱拆分

在文献中报道的无数色谱拆分方法中，绝大部分是分析型的；也就是说，它们的目的是立体异构体的测定，特别是对映体组成的测定。这些内容在 6.5.4 节中已做过探讨。本节将讨论制备色谱拆分。

制备色谱拆分经常用于共价非对映异构体混合物(7.3.1 节)。在许多情况下，在溶剂组成是唯一变量的薄层色谱(TLC)实验的预先指导下，非对映异构体在硅胶上的色谱拆分，甚至用快速和简单的闪式色谱法技术[174]便可获得成功[175]。作为 Schiff 碱的棉酯酚(图 7.15)与各种氨基酸酯(如甲基-L-苯丙氨酸酯)在硅胶上的 TCL 拆分，在硅胶柱上，其规模可达分离 5 g(甚至更多)的样品[109]。已经报道了在自动液相色谱(克级样品)上醇类以非对映异构氨基甲酸酯的色谱拆分[110]。

共价非对映异构体容易被色谱分离可用来强调这些异构体的各向异性特征。这些色谱拆分的失败或许是当非对映异构分子沿着固定相穿越时，未将足够数目的分子间键合位点(或足够强的分子间键合位点)并入到这些结构内，从而表现出选择性。涉及共价非对映异构体的色谱拆分已有综述[4,50,176~178]。这里提醒读者，这类拆分有一个重要局限：如果拆分试剂不是对映纯的，则经由共价非对映异构体的分离必定不完全。

图 7.26　在“原始”色谱柱上经色谱法分离的非对映异构酰胺

$\alpha = 2.56$；柱 = 硅胶 60；

流动相 = 己烷/乙酸乙酯，1∶1

当在高效色谱柱(理论塔板 > 10 000)上进行分离时，当分离因子达到或超过 $\alpha = 1.2$ [$\alpha = (t_2 - t_1)/(t_1 - t_0)$，其中 t_2 和 t_1 分别是第二和第一个非对映异构体被洗脱的保留时间，t_0 是未被保留物质，如戊烷的保留时间] 时，基线分离很容易实现；相反，当 $\alpha = 2.0$[相当于非对映异构体之间 0.4 kcal/mol(1.7 kJ/mol) 的 $-\Delta(\Delta G)$] 时，如用一些非对映异构体的酰胺来拆分是可能的一样，分离甚至可以在相对“原始”的柱子上进行。例如，通过非对映异构酰胺(图 7.26)的色谱法用苯基甘胺醇(图 7.10，**47**)对 2-苯丙酸的拆分[69]。

用途最多和最有力的色谱拆分是那些发生在对映选择性固定相上的拆分；已经表明，在 $\alpha \geqslant 1.4$ 时，用这样的柱子进行制备拆分是可行的[179]。各种类型的对映选择性柱子在 6.5.4 节已有描述。除了少数克级或更大量外消旋体的拆分，在 10～100 mg 规模上这样拆分的例子已在文献中大量阐述，但也有几例是 1 g 或更大量的外消旋体用这些方法之一进行的拆分[50,180~183]。

最早的色谱拆分(如 Tröger 碱的拆分，图 7.27，**98**)是在易得的天然产物(在

98 的情形中是乳糖)上进行的[184]，而且马铃薯淀粉现在仍被使用(纤维素衍生物的应用，参阅下文)[185,186]。后来开始使用渗透在非手性载体，如硅胶上的合成拆分试剂。

图 7.27　Tröger 碱

首例结合了允许电荷转移相互作用的 π-碱以及具有氢键键合能力的手性固定相(chiral stationary phases, CSPs)示于图 7.28。这种 CSP 是基于共价键键合到巯基丙基硅胶上的 PirkleTFAE 手性溶剂化试剂(图 6.29,**67**)。为与这种固定相进行最佳相互作用而衍生的一般待拆分底物的结构示于图 7.28,**99**。手性胺类(Q = NH)、氨基酸酯(Q = NH, B = CO_2CH_3)、醇类(Q = O)、亚砜和内酯，在用 3,5-二硝基苯甲酰氯衍生之后，特别适于用这种固定相拆分，后者为结合到固定相分子上的 π-碱提供了一个互补的 π-酸结合位点[187]。

假定交互拆分是成功的，那么一个类似于 **99** (图 7.28)的结构应被结合在以离子键键合到 3-氨基丙基硅胶(如在图 6.36 中的 **C**)上的新固定相上。这种 CSP 在拆分手性芳烷基甲醇[188]以及许多其他类型的有机化合物(亚砜、酰胺和杂环化合物)时是有效的，但所有这些化合物都至少应拥有一个芳香基团。随后，衍生自共价键键合到 3-氨基丙基硅胶上的 *N*-3,5-二硝基苯甲酰苯苷氨酸和 *N*-3,5-二硝基苯甲酰基亮氨酸的 CSPs 被用于色谱拆分(图 6.36,**B**)[189]。对于 Pirkle 对映选择性固定相的应用和合理化使用立体异构体识别模型的讨论，参阅 6.5.4 节。

图 7.28　补充型对映选择性固定相(CSP)和分别结合了 π-碱和 π-酸部分的拆分底物

也已报道用离子相 **C**(图 6.36)[190]和共价键合的苯苷氨酸相[191]填充的大型色谱柱(30in① ×2in)进行克级规模(在某些例子中最多达 8 g)的拆分。在两个共价键合的对映选择性固定相上通过闪式色谱法进行的制备拆分也已有报道[192]。利用 Pirkle 对映选择性固定相进行的甚至更大规模(在一次分离中，多达 125 g 的

① in 为非法定单位，1in = 2.54cm，下同。

外消旋体)的拆分[193]也已实施。最近,对于某些拆分物具有分离因子 α 高达 60 的衍生自 N-(1-萘基)亮氨酸的对映选择性固定相已有报道[194]。

最廉价和最广泛使用的手性聚合固定相是那些基于纤维素和直链淀粉的固定相(6.5.4 节)。利用微晶纤维三乙酸酯(TAC;图 6.40)对 100 mg 规模的许多制备拆分已有报道。这些固定相的一个优点是,它们可用于非官能化的(或非衍生化的)外消旋体(如全氯苯基胺,**100**)的拆分,这些外消旋体在 TAC 上的部分拆分已有报道[195]。稳定的阻转异构体(图 7.29,**101**)在 TAC[196]上的拆分,和处于手性顺式-构象张力的碳氢化合物 **102** (图 7.29)的拆分一样[197]。

全氯三苯基胺　100　　　101　　　102

103　　　Oxapadol　104　　　R= CH_3, H　105

图 7.29　结构 **100** ~**105**

非衍生化的羧酸(如扁桃酸)已在纤维素和类似于 TAC 的淀粉三(3,5-二甲苯基氨基甲酸酯)(分别为 **106** 和 **107**;图 7.30)上被色谱拆分[198]。缓慢地进行对映异构化(通过 $CHCl_2$ 基团的旋转)的化合物 **103** (图 7.29,在该化合物中 $CHCl_2$ 基团被齿轮式连接),已在固定相 **106** 上被制备拆分[199]。其他的拆分也在多糖固定相上进行[50,181,200,201]。尽管 TAC 的效率颇低,用这种 CSP 进行的克级和多克级样品的拆分已有报道(一篇报道曾提到,每次通过 TAC 可以分离多达 200 g 的样品)[202],如 oxapadol **104** [203]和 2-苯基-1,3-二噁-4-酮 **105** (图 7.29)[204]。

另一种已被报道的用于制备量色谱拆分的多聚 CSP 是聚(三苯基甲基丙烯酸酯)(PTrMA,6.5.4 节)。在 PTrMA 上,具有分离因子 α = 2.9(虽然仅有1 mg 规模)的螺旋桨形胺 **100** (图 7.29)的完全(基线)拆分[205],以及 Tröger 碱(图 7.27)的拆分已有报道[206]。α-甲基苄醇在 PTrMA 上以 219 mg 规模被部分拆分[207]。

106　$R = 3,5\text{-}(CH_3)_2$

107　$R = 3,5\text{-}(CH_3)_2$

图 7.30　基于对映选择性固定相的纤维素（**106**）和直链淀粉（**107**）

7.3.5　非对映异构体的不对称转化

我们已经看到，有时经过一个起点是外消旋体(7.2.4 节)的过程而获得某一物质 50%以上的一个对映体是可能的。不对称转化，应用于这种过程的最普遍名称，也可以用于非对映异构体。的确，非对映异构体，无论是非对映异构盐，还是共价非对映异构体的不对称转化，比起对映异构物种的转变更为常见。

图 7.31 总结了非对映异构体混合物的成分，诸如那些在拆分中形成的成分，处于平衡时的过程。在溶液或熔融状态下，当迅速达到平衡时，获得反映非对映异构体相对热力学稳定性的混合物。这种在溶液中的立体异构体的自发平衡常常被称作第一类不对称转化(关于这个术语的历史性讨论，参阅 Eliel)[27]。

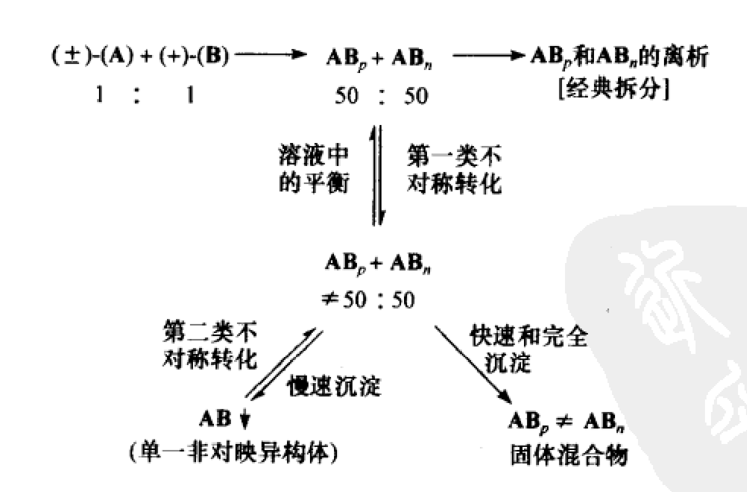


图 7.31　手性非对映异构体的不对称转化

A 代表外消旋体，**B** 代表拆分试剂，下标 p 和 n 的定义见 195 页

第一类不对称转化是存在于一个混合物中的两个非对映异构体的差向异构化作用(一个分子中几个手性中心中仅其中之一在构型上的变化)的结果。当一个单一非对映异构体从含有几种平衡非对映异构体的溶液中,以超过其自身溶液浓度所给出的产率结晶时,这个过程被称为第二类不对称转化[27,208]。另外,术语"结晶化诱导不对称转化"是一种更具描述性的替代方式[4]。

在拆分过程中,当超过50%以上的一种非对映异构体被分离时,通常可以观察到不对称转化。此结果可通过用奎宁定[图7.19(a),**18**]旋光活化桥联二苯基羧酸(图7.32,**108**)给以解释。奎宁定盐的产率(一个非对映异构体盐的理论产率为50%;发现79%)和从盐中回收的酸具有旋光易变性(50℃时在邻二甲苯中 $t_{1/2}$ = 53min)这一事实说明进行了不对称转化[209]。

COOH

OH C CN

H_3C CH_3S N CH_3 O N O O H CH_3 C_6H_5

108 **109** **110**

图7.32 经历诱导结晶不对称转化的化合物

与差向异构化大不相同的是,术语"不对称转化"只局限于最终产物一定是对映富集的过程[在方程(7.8)中手性酸H—R是非外消旋的]。然而,在非手性催化剂或试剂影响下的外消旋-顺式-1-萘烷酮**111**向反式-1-萘烷酮的差向异构化,被认为不是不对称转化。

(±) H O H **111** ⇌ [O⁻ H] ⇌ H O H (±)

H-R

H O H ee > 0 H O H ee > 0

(7.8)

在非对映异构体混合物中,发生不对称转化比我们想像的更普遍。它们可能起因于无论何时某种离子,或离子解离成的某种分子的不稳定(即离子可以外消旋

化)的非对映异构体盐。这样的外消旋化可以是自发,也可以是诱发的,如通过加热或改变 pH。在共价非对映异构体系中也可以观察到不对称转化。在这两种情况下,手性试剂(在离子非对映异构体中,通过抗衡离子引起;在共价非对映异构体中,通过拆分试剂引起)诱导了不稳定立体中心构型上的变化。当外消旋体在光学活性的溶剂中结晶时,很少发生不对称转化。在己醛糖中代表非对映异构体平衡的 α-和 β-正位异构体的差向异构化,将在第10章和11章中论述。在本节中我们主要探讨自从大约1979年以来,在文献中出现的不对称转化[26]。

一个结晶诱导的不对称转化的漂亮实例是3-氨基-1,4-苯并氮杂-2-酮(图7.33, **112**),一个在肠胃荷尔蒙胰酶分泌素(CCK)的选择性拮抗剂合成中的中间体的不对称转化。在异丙基乙酸酯中,用0.5当量①的(1*S*)-(+)-10-樟脑磺酸(CSA;图7.11, **57**)所实现的 **112** 的拆分,得到大约40%的(3*S*)-胺-CSA 盐(>99.5% ee)。90℃时在拆分试剂的存在下,可以观察到非目标产物(3*R*)-**112** 发生外消旋化(这个过程以另一种方式可以被看作是一种差向异构化作用),已经设计了为了提高 **112**-α-H 原子的酸性,从而使差向异构化可以在温和条件下发生。

图7.33 苯并氮杂酮的不对称转化

在拆分反应混合物中加入催化量的芳香醛(如3,5-二氯水杨醛,3 mol%),可以实现差向异构化,结果是 **112**·CSA 非对映异构体在室温下的差向异构化变为可能。差向异构化速度的提高归因于亚胺 **113** (以低浓度)的形成。随后发生的结晶化诱导的不对称转化由(3*S*)-**112**(1*S*)·CSA 非对映异构体的不溶解性驱动。随

① 当量为非法定用法。为遵从学科和读者的阅读习惯,本书仍沿用这一用法。——译者注

着所有条件的优化发生一锅反应(相当于合并的拆分-外消旋化作用):在异丙基醋酸酯/乙腈中用 (1*S*)-(+)·CSA (21 mol)和 (3*S*)-**112**·CSA(10 g)晶种处理 (±)-**112** (23 mol),然后加入 3,5-二氯水杨醛 (0.69 mol)。这种方法可使 90%以上的外消旋底物转化为对映纯的 (3*S*)-**112** (1*S*)·CSA,在此反应中,差向异构化的确是经由自 **113** (图 7.33)产生的一个非手性烯醇酯的未被质子化的碱 **112** (由于缺少 8 mol%的拆分酸而存在)而实现的[210]。

在通过番木鳖碱对氰醇(**109**)(图 7.32)的包合而进行的拆分过程中,观察到沉淀的 1:1 络合物的产率超过 50%。而且,从滤液中回收的氰醇是非光学活性的(注意:这是第二类不对称转化的另一个特征)。在缓慢的结晶化中,氰醇的产率可以升至 100%。在这种晶体诱导的不对称转化中,通过氰醇逆向解离成酮和氢氰酸两个非手性前体使立体中心变得不稳定[211,212]。

用联萘磷酸[图 7.11(b),**59**]对 Tröger 碱(图 7.27,**98**)进行的拆分伴随结晶化诱导不对称转化:得到的对映纯的 Tröger 碱产率为 93%[166]。伴随的 Tröger 碱的酸催化外消旋化将在 7.7.1 节中描述。

在含有 10%的二甲亚砜(DMSO)的乙醇中,用 (+)-(2*R*,3*R*)-酒石酸对 (±)-苯甘氨酸酯 [如 $C_6H_5CH(NH_2)CO_2C_2H_5$] 的拆分伴随不对称转化[溶解度较小的 (2*R*)-苯基甘氨酸乙酯的非对映异构体的产率 74%; > 90% ee][213]。用 (+)-(2*R*,3*R*)-酒石酸(0.5 mol)对 (±)-苯甘氨酸酯和取代苯甘氨酸酯 $ArCH(NH_2)CO_2CH_3$ 的拆分,在 1 mol 苯甲醛存在下,加快此不对称转化过程;(2*R*)-$ArCH(NH_3^+)CO_2CH_3$ 氢 (2*R*,3*R*)-酒石酸酯($Ar = C_6H_5$, 99% ee)以 85%的产率形成(滤液的再利用可以使 D 型盐产率升至 95%)[214]。在水杨醛(参阅 7.7.2 节中关于醛在氨基酸衍生物的不对称转化中作用的讨论)存在下,通过在醋酸中加热,也可以实施 L-**43**·(+)-**67** 的差向异构化[88]。

更为普遍的是,氨基酸的不对称转化要求预先衍生化拆分底物。衍生化使得拆分试剂或可以使用的拆分方法有更宽的范围。甘氨酸(图 7.10,**43**)的衍生化,可以用 *N*-苯甲酰衍生物伴随拆分{拆分试剂:过量的 (−)-*α*-甲基苄胺[图 7.9(b),**33**]} 进行。D-*N*-苯甲酰苯甘氨酸的产率为 95%~98%[215]。对于 *N*-乙酰基苯甘氨酸的一个类似不对称转化已有报道[216]。

α-氨基酸的不对称转化可能通过 *N*-酰基衍生物的形成和与过渡金属离子的络合配位被进一步“促进”。在一个用于模拟外消旋酶(例如,*α*-H 原子的去稳定化)作用机理体系的设计中,用 $CoAc_2$ 处理氨基酸的 Schiff 碱 [如 (±)-丙氨酸与 (−)-薄荷基-3-(2-羟基苯甲酰基)丙酸酯],由此形成非对映异构盐混合物,其中一个沉淀下来(图 7.34),从沉淀物中分离出 D-丙氨酸·HCl(22% ee;在亮氨酸和缬氨酸的情形中是 L-对映异构体)[217]。

图 7.34 用以促进氨基酸不对称转化的以 Co(Ⅱ) 络合的丙氨酸 Schiff 碱衍生物的合成

一个涉及在两个非相似立体中心的差向异构化的不寻常例子示于图 7.35。当加热在 EtOAc 中含有 (－)-10-樟脑磺酸[图 7.11(a),**57**]的一个外消旋非对映异构体混合物(**114**)22.5h 后,以 80%的产率生成一个单一的右旋异构体[218]。拆分试剂催化 **115** 在 C(11b)(通过可逆的 Mannich 反应)和在 C(3)(通过可逆的烯醇化)的平衡,并选择性地引起最小溶解性盐的沉淀[219]。

图 7.35 在两个立体中心上涉及差向异构化的不对称转化
[摘自 Oppolzer, W. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 1969. 版权©1987, 经英国牛津 Pergamon 出版社允许重新印刷]

在第二种方法中,外消旋底物被转化成非手性中间体或衍生物(如烯醇化物),后者被一种光学活性的酸对映选择性地质子化,如示于方程(7.9)中的安息香。

$$\text{(7.9)}$$

在分离中,安息香以对映异构纯(100% ee)形式结晶出来[220]。虽然(±)-安息香的"去消旋化",一种动力学控制的对映选择性质子化,具有与晶体化诱导不对称转化共同的特点,但该过程更有用,被认为是不对称(即对映选择性)合成。

当与二异丙基氨基化锂(LDA)反应生成的酮 **116** 的烯醇化物用(−)-扁桃酸、麻黄碱或(−)-薄荷醇质子化时,回收的 **116** 不是对映富集的。然而,如果烯醇化物是用 (S,S)-α,α'-二甲基二苄基氨基化锂产生时,水解再生的 **116** 则具有 48% ee[方程(7.10)][221]。

$$\text{(7.10)}$$

多于一种的烯胺或烯醇立体异构体的存在,以及立体异构亚胺盐(图 7.36)间的平衡使对映选择性的质子化变得复杂。不管亚胺盐中的 R 或 HA 中的 A 是否是立体源的,提供的证据都表明,在这些反应中的主要驱动力是质子化的相对速率(即对映选择性质子化)[222~224]。

曾经描述过的第一类不对称转化是由非对映异构络合物的形成为中间过程的。N-(±)-(3,5-二硝基苯甲酰)亮氨酸丁基硫酯 **117** (0.045 mol/L)被放置在含有三乙胺(0.18 mol/L)和 10-十一碳烯基(R)-N-(1-萘基)丙氨酸酯(图 7.37,**118**;0.20 mol/L)的环己烷/CH_2Cl_2 的混合溶剂中。对类似于 **118**(也可参见图 6.36,**D**)的对映选择性固定相进行周期性的色谱分析显示,硫酯 **117** 正缓慢地进行不对称转化,28 天后,(R)-**117** 的对映富集达到 78% ee[225]。选择硫酯而非普通酯有助于增加 α-H 原子的酸性,从而加快 Et_3N-催化差向异构化的速率。

为硫酯的不对称转化提供驱动力的非对映异构体识别类似于在色谱拆分中用对映选择性固定相 **B** 和 **C**(图 6.36)的操作。由于一个额外的氢键(图 7.37)而造成的 R,R' 瞬时络合物的优先形成,得到核 Overhauser 效应(NOE)测定的支持[226]。

图 7.36　手性羰基化合物的去外消旋化作用机理

[摘自 Duhamel, L., Duhamel, P., Launay, J. - C. 和 Plaguevent, J.-C. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1984**, Ⅱ - 421。经法兰西化学会允许再次印刷]

图 7.37　氨基酸衍生物的不对称转化

[经 Roush, W. R. 允许采用, *Chemacts: Org. Chem.* **1988**, *1*, 136. 版权© 1988 Data Trace Chemistry Publishers, Inc]

7.3.6　用于非对映异构体分离的一般方法

那些不是在拆分中得到的非对映异构体混合物往往需要分离。它们是典型的差向异构体、正位异构体、内消旋和手性非对映异构体以及在几个立体中心上由于排列而差异化的立体异构体。对于在双键上几何形状不同的化合物,其混合物的分离,要求与前面提到的在其内手性(虽然常常存在)不在考虑之列的混合物的处

理方法一样；在有机化学实验室的实践中，从其混合物中分离手性（和外消旋）或非手性的非对映异构体比起在拆分过程中分离光学活性的非对映异构体更为普遍。

像构造异构体的混合物一样，非对映异构体混合物的成分彼此之间呈各向异构性关系。这样的混合物可以通过任何一种似乎最为适宜的方法进行分离。然而，最普通和明显的分离方法，在立体异构体的分离中却很少使用，这指的是基于酸碱性质的萃取分离。这一事实是从非对映异构体的真实特性得出的：该类化合物的所有成员都具有同样种类和数目的官能团。虽然它们的酸-碱性质的确稍有不同，但这种差别很少大到如富马酸和马来酸（分别为 $K_{a_1} = 1.0 \times 10^{-3}$和$1.5 \times 10^{-2}$）之间的差别那么大，甚至这种差别也很难用于分离。

另外，虽然并不令人振奋，而且相对缓慢，但在分离沸点相差约 5℃ 或更多（如果在手边有好的带精馏塔的分馏柱温差甚至可以更小）的稳定立体异构体时，蒸馏仍是一种十分有用的和令人满意的技术，至少可以用于这类化合物的纯化。帮助有机化学家确信环己烷不是平面的[27]两种十氢化萘立体异构体存在的关键证明依赖的正是 Hüchel 和他的同事们通过蒸馏，将反式-十氢化萘与顺式-十氢化萘（沸点差为 8℃）分离的能力[227]。包合物通过蒸馏也实现过拆分[228]。这些分离的某些其他实例有：顺式-和反式-3-异丙基环已醇的分离[229]，以及分别在 72℃ 和 82℃/12 Torr① 下，将内消旋-2,4-戊二醇与外消旋-2,4-戊二醇通过环状亚硫酸酯的精馏的分离[230]。

非对映异构体在溶解度上可能有很大的差异，这种差异可用于它们混合物的分离。例如，内消旋-2,4-戊烷二胺·2HCl **119**（图 7.38）在煮沸的乙醇中溶解度为 3.3 g/100 mL。相反，手性的非对映异构体 **120** 在同样的介质中，只能溶解到 0.1 g/100 mL 的程度。这个大的溶解度差异已经由 Bosnich 和 Harrowfield 用于所述的拆分中[231]。甲基丙烯酸酯电氧化的三氟甲基化得到了一个内消旋-和外消旋-二甲基 2,3-二(2,2,2-三氟乙基)琥珀酸酯 **121** 的 1:1 混合物。通过反复重结晶，从已烷中分离得到了纯的内消旋异构体。从戊烷中对该混合物的类似重结晶得到手性非对映异构体[232]。

NH2 NH2 ·2 HCl **119**　NH2 NH2 ·2 HCl **120**　CF_3CH_2—CH—CO_2CH_3 / CF_3CH_2—CH—CO_2CH_3 **121**

图 7.38　结构 **119** ～**121**

如果溶解度差别足够大，甚至通过研碎就可以满足分离的要求，例如，用沸腾的甲苯分离差向异构体对 **122**（图 7.39）[233]。在同一篇报道中，还有关于外消旋-

① Torr 为非法定单位，1 Torr = 1.333 22 × 10^2 Pa，下同。

反式-和顺式-3-甲氧基脯氨酸 **123** 通过转化成 Cu(Ⅱ) 盐而分离的描述。接着它们的盐从乙醇中结晶出来，通过一个离子交换柱，顺式-**123** 化合物从溶解性较小的铜盐中再次产生。

122　123

热 $C_6H_5CH_3$

不溶解 mp 149~152℃　溶解 mp 108~111℃

Cu(Ⅱ)盐

图 7.39　通过研碎和铜(Ⅱ)盐的形成而实现的非对映异构体(立体中心标有星号)的分离

溶解度相对较大的物质，如聚羧酸，其分离可以通过转化为衍生物，如胺盐(参阅 7.4 节)而变得容易。苏式-和赤式-2-氟代柠檬酸(图 7.40，**124**)通过混合的二乙基 2-氟代柠檬酸酯环己铵盐的分级结晶而分离。其赤式异构体是溶解度较小的那个[234]。

124 苏式　124 赤式

图 7.40　通过苏式-**124** (显示为 2*S*,3*R* 对映体)和赤式-**124** (显示为 2*R*,3*R* 对映体)环己基铵盐的分级结晶而实现的非对映异构酸的分离

通过与无机阳离子的选择性配位有可能实现从混合物中高效、快速地分离出立体异构的醇。例如，无论是 $CaCl_2$ 还是 $MnCl_2$ 都可以与反式-而非顺式-4-叔-丁基环己醇、与赤式-而非苏式-3-苯基-2-丁醇、与四种可能的十氢-1-萘酚中仅其中一种形成醇化物。乙醇在配位过程中充当催化剂[235]。在内消旋-和外消旋-2,5-己二醇的部分分离中，几乎所有的非手性异构体通过与粉末状的无水

125　126

图 7.41　差向异构的 2-螺[环丙烷-1,1-茚]羧酸

$CaCl_2$ 接触,从两个异构体的氯仿溶液中被提取出来[93]。在氢氧化钡的存在下,几种拉沙里菌素 A 的立体异构体(图 7.19)被络合,同时被异构化[236]。

通过两种技术的连续应用而实现的协同分离也不是不常见。差向异构的 2-螺[环丙烷-1,1-茚]羧酸(**125**,反式;**126**,顺式;图 7.41)的 2:1 混合物,从含有乙酸乙酯的环己烷(10:1)中结晶分离。主要的异构体(反式)以相当纯的形式(97% 反式 + 3% 顺式)得到分离。用奎宁的反式酸拆分将它与顺式异构体分离。其顺式异构体在拆分母液中累积[237]。

经常可以发现,混合物中的一种立体异构体会自发地从溶液中或从无溶剂混合物中静置而结晶出来。许多经典的分离实验依赖于这种偶然现象。一个糖正位异构体从由几种正位异构体和其相应的环类型物(呋喃糖和吡喃糖)组成的混合物中选择性地结晶证实了这样的分离。从水溶液中结晶出来的普通 D-葡萄糖是一个单一物种,即 α-D-吡喃葡萄糖(参阅 11.4 节)。

然而,现代文献中大量的是根本不能结晶,甚至也不能进一步分离的非对映异构体混合物。这种混合物在当今都是通过色谱法进行分离的。下面只给出几个这种分离的例子。

有大量的将闪式色谱法应用于立体异构体分离的报道,包括原始报道(图 7.42,**127**)中给出的例子[174]。两个相当有代表性的其他例子是不易分离,且在任何情况下在硅胶上的色谱法都会发生差向异构化的金刚烷酮异构体 **128**。这些异构体可以以缩酮 **129** (图 7.42)[238]的形式在碱性氧化铝上经过闪式色谱法实现分离。内消旋-和外消旋-2,4-戊二醇非对映异构体(参阅上文)也可以通过其苯甲醛缩醛的色谱法而分离[239]。

图 7.42 结构 **127** ~**129**

立体异构体的特殊分离方法利用了分子的对称性或官能团的相邻性。两个非对映异构的 1-甲氧基二环[2.2.2]辛-5-烯-2-羧酸 **130** 的分离就是利用了内型的异构体容易形成内酯(通过碘代内酯化)而分离的。未反应的外型酸 **130** 通过用碱提

取而与内酯**131** 分离(图 7.43)[240]。

CH_3O　CO_2H　H　+　CH_3O　H　CO_2H

外-130　　内-130

$I_2/KI/OH^-/HCO_3^-$

外-130　+　I　CH_3O　O　O

131

图 7.43　非对映异构的 1-甲氧基二环[2.2.2]辛-5-烯-2-羧酸的分离

反应速率的差异也可以造成非对映异构体的分离。例如,1-甲基-*t*-4-叔-丁基环己烷-*r*-羧酸(图 7.44,**132**)。在甲醇中,它用 10%的 BF_3 在 5min 内可以完全酯化(蒸汽浴);顺式立体异构体的类似酯化在回流下却需用 1.5h[241];另一个涉及酰胺(**133** 的不同速度)水解的实例,请参阅 Whitesell 等的报道[242]。

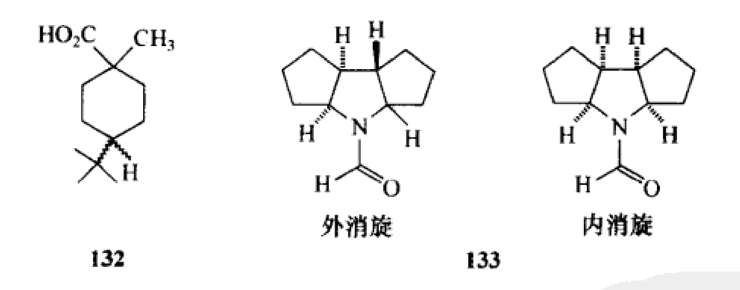


图 7.44　基于速率差的非对映异构体分离

以形成挥发性产物(图 7.45,**134**)[243]或不溶性(图 7.46, **135**)产物[244]而造成二元醇或二元醇醚的衍生化,类似地使得相对均质的立体异构体变得容易分离,使较不易挥发或不易反应的差向异构体更易回收。

通过结晶化诱导不对称转化(7.3.5 节)的操作可以使分离构筑成一个体系的一部分。由于在溶液中几种可能的非对映异构体间的快速平衡,当偶然或有目的地投入晶种时,原理上,这些非对映异构体中的某种结晶可以导致其中某一种成分的完全沉淀。人们可以想像,通过改变条件[如改变溶剂和(或)使用其他非对映异构体的晶种],其他的非对映异构体也可以结晶出来。改变溶剂不必引起平衡组成

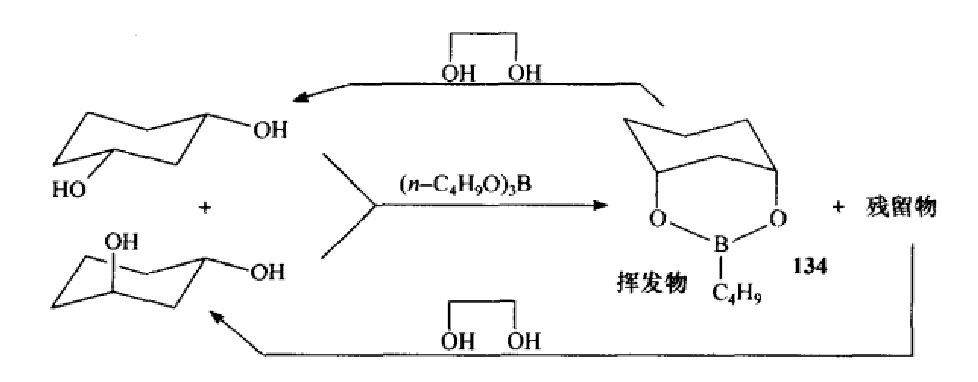


图 7.45　非对映异构 1,3-环己二醇的分离

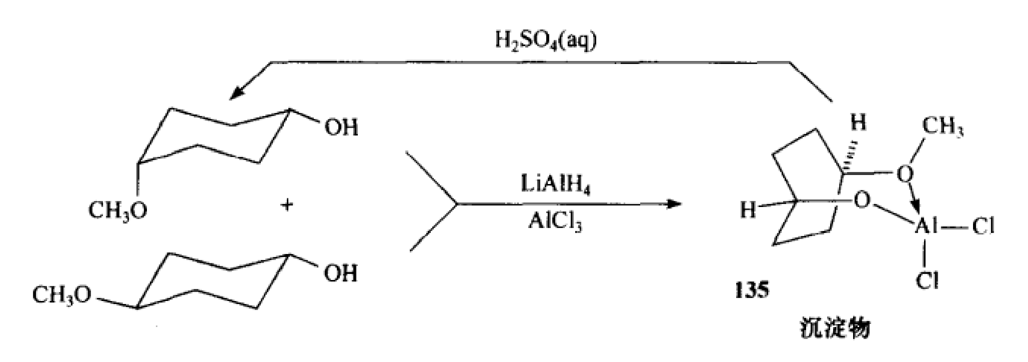


图 7.46　非对映异构 4-甲氧基环己醇的分离
用 H_2SO_4 分解晶体螯合物后得到的顺式异构体(>95%顺式)

的变化。只有非对映异构体的相对溶解度会受到影响。所涉及的两个平衡,一个为均相,另一个为非均相,不是同等地受条件改变的影响。糖系列有无数这样分离的例子(如葡萄糖),在溶液中以 α 和 β 形式的平衡混合物存在。相对浓度很少受到溶剂的影响。然而,从乙醇中结晶出来的是 α-正位异构体,而从热吡啶中结晶出来的是 β-正位异构体。

水溶性的非对映异构体通过与多羟基大环的螯合而有可能被分离。用在 CCl_4 中的 **136** [图 7.47, R = $(CH_2)_{10}CH_3$]萃取一个 1,4-环己二醇的混合物(顺/反 = 53:47),得到一个含有顺/反 = 83:17 的二醇溶液;用环四聚物与二醇的络合是立体选择性的。己醛糖非对映异构体也可以用 **136** 选择性地从水中萃取到 CCl_4 中[245]。

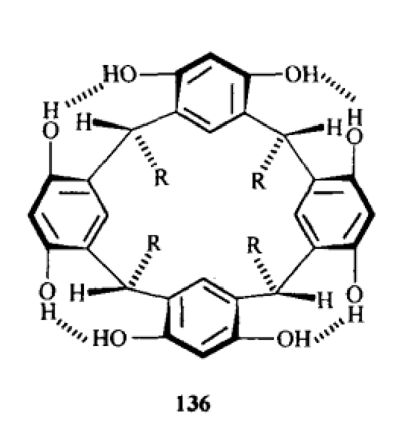


图 7.47　通过包合物形成和螯合的非对映异构体分离
[经 Aoyama, Y., Tanaka, Y. 和 Sugahara, S 允许重新制作结构 **136**, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5397. 版权©1989 American Chemical Society]

7.4　对映体富集和拆分策略

在文献中可能会发现大量描述非外消旋和对映不纯样品的对映富集文章。对映不纯的天然产物以及通过拆分或立体选择性合成制备的非外消旋样品，通过结晶、升华(6.4.7 节)、通过在对映选择性固定相上的色谱分离(7.3.4 节)，甚至在某些情况下，通过在非手性固定相上的色谱分离(6.4.13 节)，都会遇到对映富集。另一种替代方式是，将非外消旋样品转化为非对映体的混合物，然后再利用 7.3 节和 7.6 节中所描述的方法分离。在本节中我们将着重强调建立在结晶基础上的对映富集[119]。

我们从手性的维生素 K_3 环氧化物 **137** 的发现入手，它在催化量手性相转移试剂，氯化苄基奎宁 **138** 的存在下，由不饱和苯醌前体物进行环氧化而制备。这个反应[(方程 7.11)]的产物具有$[\alpha]_{587}^{21}0$ 和$[\alpha]_{436}^{21}-6.8$($CHCl_3$ 或丙酮)。该产物(4～10 次)的重结晶常常生成 $[\alpha]_{436}^{21}-124\pm5$ 的对映纯物质。正是发现只有经过纯化后的努力，最初经环氧化反应得到的产物的对映过剩值仅仅为 5%～10%！在对对映异构体组成进行估算之前，"可能已经打消了除最乐观的化学家以外的任何人想通过结晶方法纯化样品的念头"[246]。

(7.11)

138

H_2O_2;NaOH

137

借助几次重结晶实现从初始对映纯度只有 50%(或更低)的其他产物的对映富集(到 ee 大约为 100%)或许非常少见[247～249]。然而借助几次重结晶实现的对映富集却足以让研究者们带着惊叹的心情清晰地描述这些研究结果。

由熔融物结晶的对映富集已在其纯对映异构体于 46℃熔化的所谓 Corey-内酯Ⅱ(图 7.48)的例子中得到证实。具有 ee = 29.2% 的熔融样品冷却至 5℃时获得的固体产物可以富集至 72.5 % ee；将从同一样品中获得的熔融物冷却到 10℃，可以回收具有 ee = 90.7% 的样品[250]。

图 7.48　"Corey-内酯Ⅱ"(左)和 Dianin 化合物(右)

液体或油状产物的对映富集很容易通过将它们转化为固体衍生物而实现。例如,1,2-丙二醇转化为二甲苯磺酸酯[251];芳烷基甲醇转化为3,5-二硝基苯甲酸酯或苯基氨基甲酸酯[252];也可参见图7.1。一个液体对映富集的著名实例是 α-蒎烯。它的富集可以非常简单地在 -120℃时从戊烷中结晶实现[253]。

在通过对映选择性 Robinson 环合得到的 Wieland-Miescher 酮(图7.25, **95**)的重结晶过程中,如果最初的对映体组成超过75:25 (50 % ee),则可以观察到对映富集的发生,而如果最初的 ee < 50%,则重结晶得到的产物具有较低的 ee 值。在后一种情况中,发现从母液中分离出来的产物是对映富集的[254]。

对于正在研究中的外消旋体-对映体体系,通过参照相图便可以合理地解释上述所有观察现象[120]。理想情况下,应使用包含溶剂在内的三相图。但是,很少能够得到三相图。由于在两相图和三相图中发现的共晶组成彼此接近,所以往往两相图(图6.7)就足够了[4]。甚至熔点数据常常就足以确定该外消旋体是 conglomerate,还是外消旋化合物。如果是后者,就可以确定该外消旋化合物是否非常稳定[相对于纯对映体,它具有高熔点;参见图6.7(a)]。这些事实表示了两相图(也暗含三相图)的通用形式和共晶的粗略位置;例如,(+)-酮 **95** (图7.25)的熔点为50~51℃,而它的外消旋体的熔点(mp 49~50℃)也几乎与它相同,这表明,对于两种对映异构体(图7.49)而言,在对映组成75:25和25:75即50 % ee附近有共晶,这里恰好是它可以发生逆向重结晶的转折点(参阅上文)[254]。

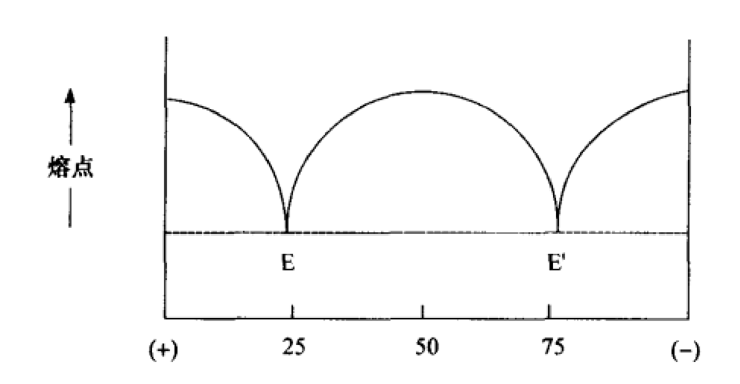


图7.49　所提议的化合物 **95** (图7.25)的相图

以下面的归纳对在重结晶的富集中所观察到的结果加以说明:①如果外消旋体是 conglomerate,那么对于任何起始对映体组成都可以观察到富集(6.4.6节)。②更常见的情形是,外消旋体是外消旋化合物。在这种情况下,如果初始纯度颇低,即较少富集的对映体组成比共晶还少,也就是位于相图中外消旋体的区域(图7.49中的E E′),那么重结晶降低初始产物的对映纯度。一个位于对映体区[即(+)E或E′(−)]的混合物,在重结晶过程中能够被富集。如果完全除去溶剂,那么一次重结晶足以达到100% ee[4]。后一种解释表明,在产率和对映体纯度之间

必然存在一个平衡;在富集过程中有必要监测对映体的组成(优先考虑不依赖于 $[\alpha]_D$ 的方法)。

通过羧酸铵盐的重结晶纯化羧酸,具有得到高度结晶衍生物的优势。所以在重结晶过程中对映不纯的酸常常可以顺带地被富集[255]。对于在羧酸的对映富集中,二环己基-和二苄基铵盐的使用参阅 Kikukawa 等的方法[256]。虽然非外消旋 2-苯氧基丙酸(ep 75%～88%)不能用重结晶法纯化,但它的 n-丙基、环己基-或二环己基铵盐都可以。值得注意的是,所有这些都是手性羧酸与非手性胺作用生成的盐,即这些盐都是对映异构体的盐。羧酸与铵盐的两相图的比较揭示了重结晶产生差异的原因。共晶物的组成从酸的 10:90 和 1:99(79%～97% ee)的范围移至对于研究中的 n-丙基或环己基铵盐的 20:80 和 50:50(61%～0% ee;即其中一种盐是 conglomerate)的范围[257]。

如果一个对映体混合物具有与其共晶组成(图 7.49 中的 E)相应的组成,那么通过结晶而实现富集将变得相当困难。在 2,2′-二羟基-1,1′-联萘的不对称转化中就遇到了这种情形。富集的对映样品重结晶得到不超过 82% ee 的产物(很显然是共晶物的组成)。在结晶试验过程中观察到有两种晶体类型,一种是对映纯的联二萘酚(结晶较快),另一种是外消旋的联二萘酚(后者为外消旋化合物,结晶较慢)。利用共晶混合物重结晶时两类晶体的不同结晶速率(动力学控制,加入或不加入对映纯联二萘酚的晶种),就有可能跨越"热力学障碍",并获得对映纯物质[258]。

非对映异构体混合物的纯化(通过色谱法或重结晶法),对于上述过程是另外一种可选择的方法,即当非对映异构体断裂时,最终导致对映体富集的非对映异构体富集的方法。当使用色谱法时,结果很简单:该方法在 7.3.4 节中已经得到检验。通过重结晶法进行的非对映异构体富集通常是有效的,因为不对称的相图形状(无论是两相还是三相的)常常非常类似于 conglomerate 的相图,即只有唯一的一个共晶区存在[图 7.18(b)][4]。

为了将对映不纯样品纯化至对映纯,有两个涉及化学反应的特殊操作。第一种叫做"复制法",它要求使用手边任何一种最好的方法,将不纯样品的两个分子化学结合导入一个新分子;例如,两个具有相反手性取向的胺分子可以被结合到一个中性的非手性镍络合物中。去络合后,在未络合的胺中观察到了富集[259]。Horeau将这种类型的方法推广,尤其是用于对映不纯的醇[通过形成碳酸酯、丙二酸酯或邻苯二甲酸酯,如方程(7.12)][260]和羧酸通过形成酸酐的对映富集[261]:

$$\mathrm{Cl{-}C(=O){-}Cl} + \mathrm{C_6H_5CH(CH_3)OH} \longrightarrow \mathrm{C_6H_5CH(CH_3){-}O{-}C(=O){-}O{-}CH(CH_3)C_6H_5} \qquad (7.12)$$

RS　内消旋(液体)+
RR/SS　手　性(固体)

方程(7.13)给出了从手性 RR/SS 非对映异构体在分离之后回收的醇的对映纯度 p'(ee),该手性非对映异构体通过色谱法或结晶法从一同形成的内消旋 RS 非对映异构体中分离获得,这里 p 是非外消旋醇的起始对映纯度 (ee):[4,262]

$$p' = \frac{2p}{1+p^2} \tag{7.13}$$

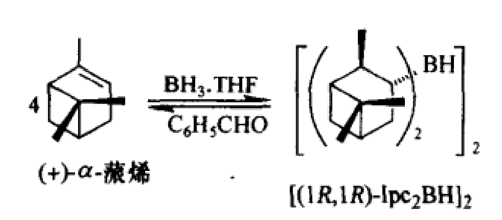


图 7.50　通过复制成四-3-蒎基二硼烷而实现的 α-蒎烯的纯化

这种富集过程更引人注意的应用之一是 α-蒎烯的纯化。这种液体萜类 (bp 155～156℃;91% ee)在 25% α-蒎烯(图 7.50)的过量存在下,经硼氢化反应生成晶体的四-3-蒎基二硼烷[通常称之为忽略了硼烷二聚特征的二异松蒎苯基硼烷(Ipc_2BH)]。在 $BF_3 \cdot OEt_2$ 催化下,用苯甲醛与结晶的 $[Ipc_2BH]_2$ 反应,释放出 α-蒎烯。分离的 α-蒎烯的$[\alpha]_D^{23}$为 +51.4(纯),具有 ee = 99.6%[263~266]。

α-蒎烯在对映纯度上的提高,实际上是由于手性的四-3-蒎基二硼烷非对映异构体从含有内消旋非对映体的混合物中平衡和选择性地结晶所致[4]。换句话说,观察到的对映富集是 Horeau 复制过程的一个例子[通过方程(7.13)计算的 p'的值为 99.6%,Brown 和 Joshi 发现更精确的值][263]。

根据上述机理而造成的微小对映体过剩的放大,是自然界中非外消旋化合物在生命起源以前形成的一种可能途径。Briaucourt 和 Horeau 通过实验证明,从每一个对映体纯度不超过 0.1%的反应物(一个是醇,一个是酰氯)开始,进行连续的不完全酯化所产生的残留非外消旋产物的对映纯度达到了 98%[267]。

7.5　动力学拆分

动力学拆分是外消旋体的一种化学反应,在该反应中,其中一个对映体比另一个更快地生成产物。速率的差异造成到达反应[方程(7.14)]过渡态(对于底物各个的对映体)所需活化能 E_a 的差异。未反应对映体(S)-**A** 以非外消旋形式的回收构成了拆分。另一个对映体(R)-**A** 常常也可以以非外消旋形式(从产物 **B** 中)通过原来对映选择性的逆反应,以非选择性的方式[方程(7.14);k_R 和 k_S 是速率常数]回收。

$$(R,S)\text{-}\mathbf{A} \xrightarrow[\text{手性试剂}]{k_R > k_S} \mathbf{B} + (S)\text{-}\mathbf{A} \tag{7.14}$$

$$\mathbf{B} \downarrow (R)\text{-}\mathbf{A}$$

下列条件适用于动力学拆分:①如果 **A** 和手性试剂是以化学计量比率投料,

并充分反应,那么 A 的两个对映异构体都可以生成 B,且无拆分发生。为了实际应用,必须在 100% 转化率前的某一点上停止反应。无论是调整化学计量,还是改变反应时间(同时监测未反应拆分底物的对映组成),都有可能控制转化的程度。②产物 B 既可能是手性的,也可能是非手性的。如果 B 是非手性的,那么反应仍旧是动力学拆分,但在拆分之后只能回收到起始外消旋体中的一种对映体。③为了使动力学拆分发生,手性和非外消旋试剂、手性溶剂或手性物理力都是必需的,但试剂没有必要是化学计量的,也就是说,它可以是手性催化剂。

有许多广泛和概述性的关于动力学拆分的综述可供使用[27,262,268,269]。

7.5.1　理论以及化学计量的和非生物催化的动力学拆分

在本节中,我们将讨论控制动力学拆分的数学关系,然后检验几个化学计量和催化的动力学拆分实例。酶拆分,一类催化动力学拆分的次级拆分,将在 7.5.2 节中描述。

动力学拆分的效率取决于转化率 (C)($0<C<1$) 和两个竞争反应的速率常数 k_R 和 k_S。更准确地说,正是由这两个对映体反应的相对速率($k_R/k_S = s$,立体选择性因子)掌控着反应。这种效率通过拆分之后反应底物{未反应的原料 A[方程(7.14)]}的对映过剩值来测量。这三个变量间的基本关系由方程(7.15)给出(对于其出处,参阅 Kagan 和 Fiaud)[262]。

$$s = \frac{\ln[(1-C)(1-\mathrm{ee})]}{\ln[(1-C)(1+\mathrm{ee})]} \tag{7.15}$$

当这些生成 B 和未反应的 A[方程(7.14)]的竞争反应相对于 A_R 和 A_S 是一级反应,且不考虑试剂(由手性催化剂催化的手性或非手性试剂)的级数时,这个方程是有效的。一个相关方程[方程(7.16)]给出作为速率常数和时间(t) 函数的对映体组成:

$$[S]-[R] = 0.5(\mathrm{e}^{-k_S t} - \mathrm{e}^{-k_R t}) \tag{7.16}$$

早在 1958 年此方程就由 Newman、Rutkin 和 Mislow 等推导并经实验证实[270]。

利用方程(7.15)计算的数据所绘制的曲线(图 7.51)最清晰地显示出了由动力学拆分得到的对映富集产物的演变过程。由于方程(7.15)适用于所有类型的反应(究竟如何,参阅 7.5.2 节),动力学拆分似乎是一个通往手性化合物旋光活化的实用和普遍途径;这对于立体选择性因子 $s>10$ 的反应似乎的确如此。用文字来表达就是,为了获得具有 99% ee 值的未反应拆分基质,相对速率比为 10 的动力学拆分必然达到 72.1%的转化率;也就是说,未反应底物的产率是 27.9%[当然,这后一个值必须与在任何一个拆分中获得的一个对映体的最大产率,也就是 50%相比较]。

当 B 为手性,且快速反应的对映体 (R)-**A** 生成产物 (R')-**B** 时,方程(7.17)能将 C 和 s 与动力学拆分的产物 **B**[方程(7.14)]的对映纯度 ee′ 联系起来:

$$s = \frac{\ln[1 - C(1 + ee')]}{\ln[1 - C(1 - ee')]} \tag{7.17}$$

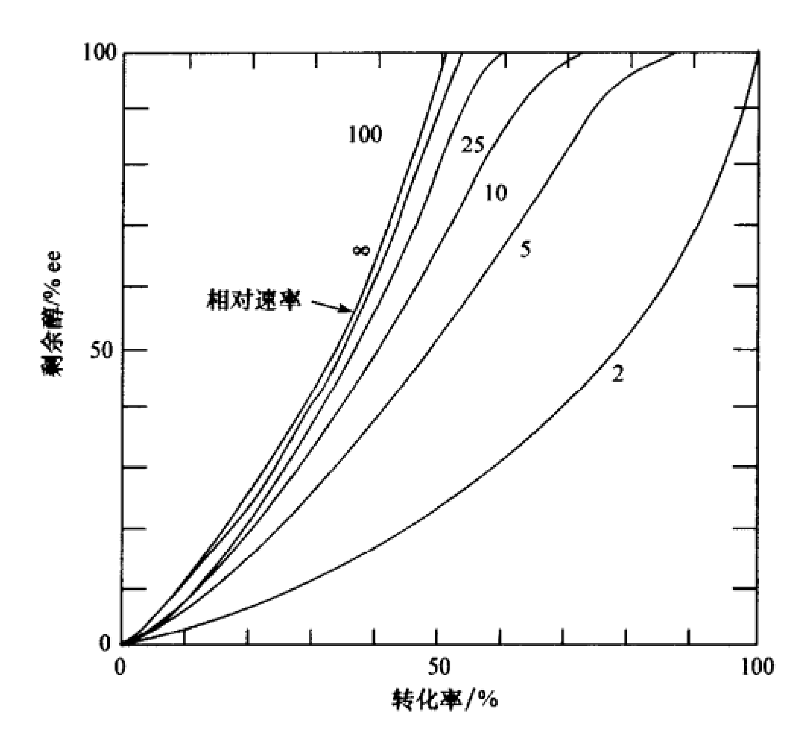


图 7.51　在动力学拆分中未反应拆分底物的对映纯度

立体选择因子 s 和转化率(C)对拆分效率的影响

[经 Martin, V. S., Woodward, S. S., Katsuki, T., Yamada, Y., Ikeda, M., 和 Sharpless, K. B. 允许采用, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6237. 版权©1981 American Chemical Society]

把方程(7.15)和方程(7.17)联立,得方程(7.18)

$$\frac{ee}{ee'} = \frac{C}{1 - C} \tag{7.18}$$

后一个方程阐明这样一个事实,即动力学拆分的未反应底物和手性产物的对映纯度一定可以联系起来,并独立于立体选择性因子。随着原料对映纯度的增加,产物对映纯度必然减小。从方程(7.18)还可以得出这样的结论:未反应底物的对映纯度和产率不可能同时达到最大化[262]。这还能从图 7.52 中得到最好的理解。

在动力学拆分中,手性产物的对映体组成由 s 控制,甚至当拆分底物的对映体彼此间处于平衡状态时也是如此(与 Curtin-Hammett 原理一致; 参阅第 9 章)。

在相对于反应物 (S)- 或 (R)-**A** 是二级的动力学拆分中,方程(7.14)不再适用(如在立体选择性聚合中的确如此)[271]。在二级情形的拆分中,在相同转化率下,未反应的原料通常不能获得像更为普遍的一级(或假一级)动力学拆分中一样高的 ee 值[262]。

动力学拆分已被认识近一个世纪[272],然而,除了在酶拆分领域(参阅 7.5.2

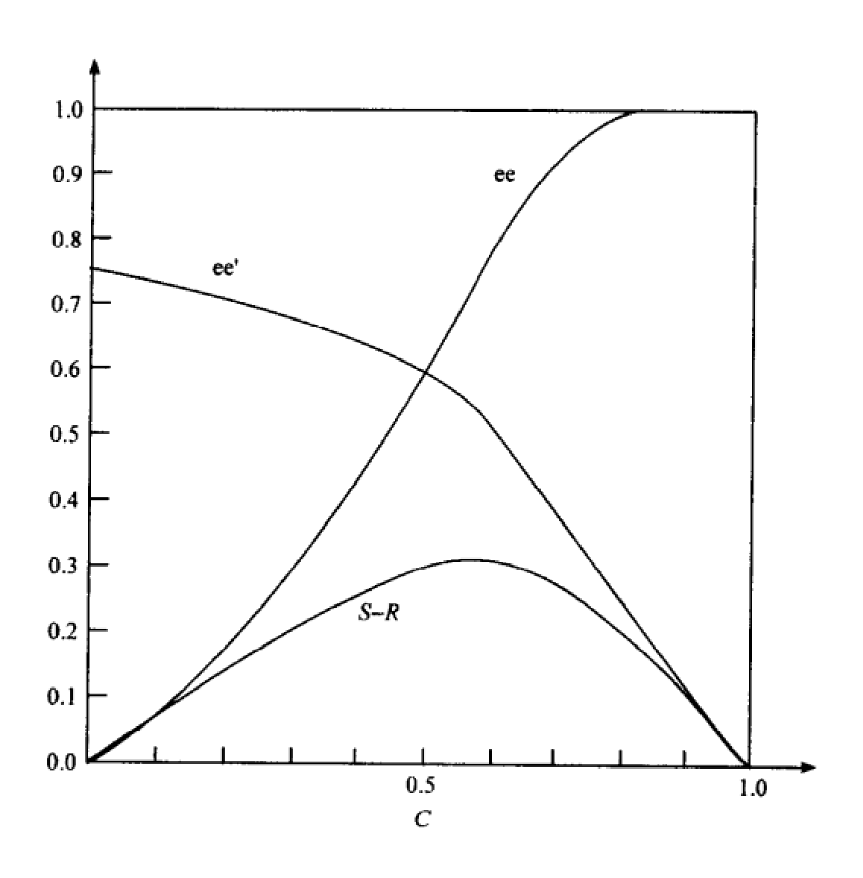


图 7.52　在动力学拆分中反应程度(转化率 C)和未反应原料 (ee) 及手性产物 (ee′) 对映体富集的关系

S-R 曲线是 S 构型作为转化率函数的总富集。用于反应物表现为假一级动力学的动力学拆分的计算曲线(s = 7)

[经 Kagan, H. B 和 Fiaud. J. C. 允许再次印刷, *Top. Stereochem*.(立体化学论坛) **1988**. *18*. 249. 版权© 1988 John Wiley & Sons. Inc]

节)里,它还从未被真正认为是有用的光学活化方法[67]。这里有两方面的原因:在大多数情况下反应活性比很小($s<10$),且这种方法的潜在理论还没有被广泛了解。动力学拆分还受到限制早期有效立体选择性合成发展的同样因素的影响,例如,直到 20 世纪 60 年代,才能准确地利用非手性旋光方法测量出对映体的组成。1981 年,Sharpless 及其合作者的一个有划时代意义的发现,即对烯丙醇进行高效对映选择性环氧化时,伴随着未反应原料的动力学拆分,帮助人们改变了动力学拆分不是一个非常实用的光学活化途径(图 7.53)的观念[273]。分离出来的未反应 (*R*)-**139** ($C_{估算}$ = 0.55; $s_{实验}$ = 104)具有 ee>96%。这一反应的环氧化产物(赤式/苏式=97:3)也是光学活性的(当 C=0.52 时,**140** 的 ee 值 >96%)。通过甲烷磺酸酯和碲离子 (Te^{2-}) 的反应,环氧产物还显示可转变成额外的(*R*)-**139**[274]。

一个相似的过程也是以其基质是非手性的,但拥有前立体异构面或基团的立

图 7.53　外消旋烯丙基醇的动力学拆分

由 L-酒石酸二异丙酯（DIPT）制备的酒石酸钛催化剂与外消旋 *E*-**139** 的环氧化反应

体选择性合成开始的。在非外消旋催化剂的存在下，产物的一个或多个立体异构体开始积累（速率常数 = k_1, k_2, k_3, …）。由于这些产物是部分外消旋的，所以在同一催化剂影响下产物的反应（速率常数 = β_1, β_2, β_3, …）便构成了动力学拆分。Schreiber 等[275]已经详细分析了这样一个连续反应，即一个立体选择性合成，另一个是动力学拆分的体系[275]；也可参阅 Kagan 和 Fiaud[262]。

例如，非手性二乙烯甲醇（图 7.54, **141**）用 Sharpless 试剂（图 7.53）环氧化生成四种可能的单环氧化产物中的两种 **142** 和 **143**；由于一个对映异位基团（前-*S* 乙烯基）和一个非对映异位面（*Re*）（$k_1 > k_3$）的选择性结合，生成 **142** 主产物。

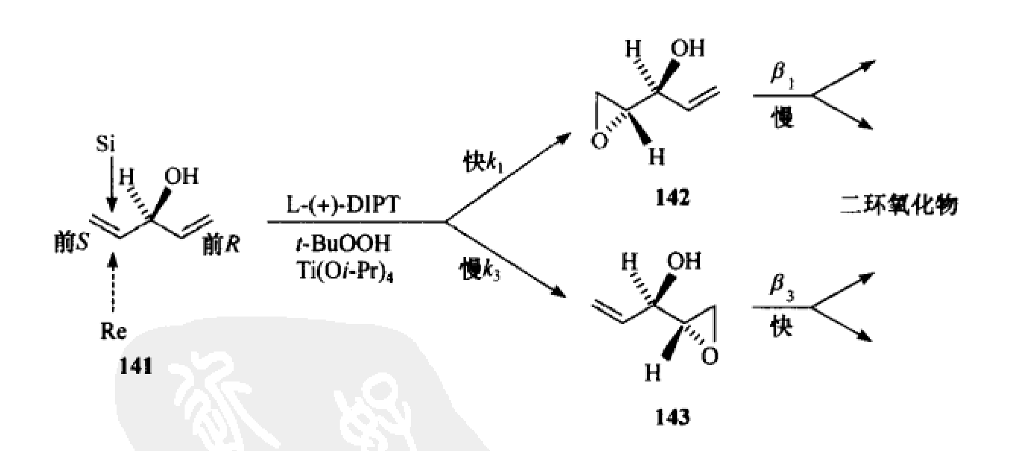


图 7.54　用 Sharpless L-(+)-DIPT 试剂进行的非手性二乙烯甲基醇环氧化

连续的立体选择性合成和动力学拆分。未显示形成的少量非对映单环氧化物和由它们进一步形成的二环氧化物

在已经存在的 Sharpless 催化剂的影响下，产物 **142** 和 **143** 被进一步氧化。如果环氧基团对剩余乙烯基团加成反应的速率影响很小，那么由此可以断定，**143** 将比 **142** 更快地被氧化成二环氧化物（$\beta_3 > \beta_1$）。**142** 与 **143** 的比值，因此也是单环

氧化物的对映纯度，将会随着反应的进程而增加，而且能达到所期望的那么大（与相应的转化率）。当有过量试剂（特-丁基过氧化氢）存在时，在特定的转化率下，联系对映异构体比率和速率常数的表达式被扩展为

$$\frac{X_1}{X_3}=\left[\frac{\delta_1(\delta_3+\delta_4)}{\delta_3(\delta_1+\delta_2)}\right]\left[\frac{s^{-(\delta_1+\delta_2)}-1}{s^{-(\delta_3+\delta_4)}-1}\right] \tag{7.19}$$

其中 $\delta_i=k_i/\sum k_i$（单分速率常数），$s=[S]/[S]_{起始}$（组分底物浓度）。**141** 与 4.8 当量的叔-丁基过氧化氢在由 (2*R*,3*R*)-DIPT（图 7.53）制得的 Sharpless 试剂存在下，反应 24h（在 −25℃ 下），生成超越 **143** 的 93% ee 值的 **142**，非对映体比率为 99.9∶0.1[275]。

显然动力学拆分可能被进一步用于非外消旋样品的对映富集。在 7.4 节中描述了实现这点的两个策略。动力学拆分已被用于构型（5.5.7 节，Horeau 方法）的确定和对映纯度 (ee)（6.5.5 节）的测定；对于在聚合过程中发生的动力学拆分的分析，参阅 Kagan 和 Fiaud 的工作[262]。

制备意义上的动力学拆分有两种类型：化学计量的和催化量的（包括酶）。下面将介绍这两种类型，包括导致低对映富集的实例[262]。

7.5.1.1　化学计量的反应

动力学拆分作为旋光活化的一种通用途径，其简单性，可通过对醇类，如 α-甲苄基乙醇在少量非外消旋酸存在下的酯化加以阐述。酯与 0.5 当量的(*R*)-2,4-二氯苯氧基丙酸的二环己基碳二亚胺为中间过程的形成产生相应的酯（75∶25 的非对映体比率）和 43% ee 的未反应(*S*)醇[276]。对于该反应，有人计算其立体选择性因子 *s*＝3.6（方程 7.15）。

在 *p*-甲苯磺酸存在下，与少量 L-缬氨酸，$(CH_3)_2CHCH_2CH(NH_3^+)CO_2^-$ 的反应构成了一个有用的二级醇的动力学拆分。产物，L-缬氨酸 (+)-烷基酯的甲苯磺酸盐（就一个醇对映体而言以 60%～80% 的产率获得）经重结晶和水解，获得对映同质醇[277,278]。

在一种仿照 Horeau 法（5.5.7 节）的方法中，通过不完全反应进行的醇动力学拆分，如用 *O*,*O*′-联二苯甲酰酒石酸（图 7.11，**50**），可以得到 ee 值达到 48% 的醇[279]。已经观察到该交互过程［例如，图 7.13(a) 中的 **72**］的动力学拆分，通过它的外消旋酐（没有事先进行外消旋和苏式非对映异构体的分离）和醇，如非外消旋 1-(4-吡啶)醇的反应[280,281]。

乙二醇，如 3-氯-1,2-丙二醇 **144**（图 7.55）通过与 D-樟脑醌 **145** 反应有可能被拆分。在动力学控制下（过量的二醇），四个单缩酮以 27∶45∶17∶12 的比例形成。主要异构体的结晶及二醇从后者的回收得到对映纯的 (*R*)-(−)-**144**。它是非外消旋氯甲代氧丙环的前体[282]。

胺的动力学拆分有时也可用于实际，如与 D-10-樟脑磺酰氯进行的部分反应[283]，以及一级胺与 (S)-2-苯丁酸酐的反应[284]。

对于与少量非外消旋手性一级胺，如脱氢松香胺[图 7.9(a)，**22**]反应的酮(图 7.55 中的 **146**)的动力学拆分已有报道，产物是 Schiff 碱。Schiff 碱产物水解后再蒸馏出未反应的光学活性酮，得到对映异构的酮[285]。如 2-甲基环己酮，(±)-**154** [方程(7.20)]这样的酮用三异丁基铝[方程(7.20)]经由选择性地断裂其非对映缩醛 [通过与(2R,4R)-(−)-2,4-戊二醇的酸-催化反应形成] 能够被拆分；动力学控制步骤(非对映选择性消除)是将缩醛断裂成烯醇醚。在 −20℃(5h；> 95% ee)可以得到 (2R)-(−)-酮 **154**；在 0℃(3h)，从未反应的缩醛中回收到 (+)-**154**[286]。

(7.20)

α,β-不饱和酮 **147** (图 7.55)的动力学拆分可以在非外消旋亚砜烯醇酯的加成中发生[287]。丙二烯砜(图 7.55 中的 **148**)有一个对亲核加成高活性的双键，通过与手性胺如 **33** [图 7.9(b)]的部分反应而可能被有效地拆分[288]。

在预先知道一特定体系非对映面选择性程度的情况下，羟醛缩合被用于动力学拆分。外消旋-酮 **149** 通过与非外消旋二-(3-蒎基)三氟甲磺酸硼烷(图 7.55，**150**)反应转化成它的烯醇化物。在该烯醇混合物与异丁烯醛进行部分非对映选择性反应后，分离出酮(+)-**149** (以大约 75% 的转化率，ee > 95%)。动力学拆分也经常出现在烯醇化作用中，但效率更低[289]。

当(±)-α,β-不饱和内酯，如 **151** (图 7.55)在对映选择性的 Diels-Alder 反应中作为双烯体与手性非外消旋二烯 **152** 发生反应时，可以被动力学拆分。发现未反应的内酯和由热逆 Diels-Alder 反应分离出来的它的对映体都是对映富集的[290]。

在化学计量动力学拆分最具有实用价值的应用中，有那些用其他方式常常无法解决的非外消旋烯烃和二烯烃的制备。外消旋烯烃与少量四-3-蒎烯二硼烷(由 α-蒎烯衍生)发生硼氢化反应，剩下未反应的烯烃，如处于对映富集状态(达到 65% ee)的 **153** (图 7.55)[291]。二烯烃也可能被类似地拆分[264]。外消旋硼烷与少量的非外消旋 Lewis 碱反应有可能将其自身动力学地拆分[292]。

图 7.55　通过按化学计量的动力学拆分得到的化合物

动力学拆分已不总是通过测定未反应拆分底物(参阅上文)来监测反应,未反应拆分底物的非外消旋样品也不总是这种拆分的目标产物。在动力学控制条件下,从外消旋体获得的共价非对映体混合物,在许多情况下已被直接转化成感兴趣的产物,而不是对映富集的原料。虽然这些过程严格地讲并不符合拆分定义,但无论如何还是常被看作是动力学拆分的实例,如硫亚胺试剂在动力学拆分中的应用[293]以及在 *N*-亚硫酰基氨基甲酸酯烯反应中的应用[294]。

7.5.1.2　催化反应

将有机和有机金属催化剂作为实现动力学拆分反应试剂的研究与日俱增[295,296];制备性操作已稍落后于机理的研究。相对于化学计量动力学拆分,某些制备性催化动力学拆分更严重的限制是,从产物中分离出未反应的原料或许更难操作,如从饱和醇产物中分离出不饱和醇反应物。尽管如此,在一些由"非生物"催化剂(回收的原料 > 99% ee)催化的动力学拆分中,$10^1 \sim 10^2$ 量级的选择因子 **s** 的数据使得这类动力学拆分仍然非常具有吸引力。

非外消旋催化剂对动力学拆分的最重要应用是 Sharpless 试剂(参阅上文)对烯

丙基醇拆分的应用[297,298]。在1981年的原始记录中,该过程要求使用化学计量的催化剂。然而,在分子筛存在下,这个过程的确变成了催化量的,如在酒石酸(+)-双环十二烷酯存在下仅使用5~10 mol% 的Ti(Ⅳ)试剂(回收的醇:> 98% ee, $C=0.52\sim0.66$)[299]。若在双键上有大位阻的β取代基,发现有高达 $s=700$ 的选择因子[300]。β-氨基醇由于其对映体有选择地转变为N-胺氧化物[301],容易受到使用Sharpless试剂动力学拆分的影响,2-呋喃甲醇也是如此[302]。手性硫化物如抗氧化剂**155**(图7.56)通过对映体选择性地氧化为亚砜(通过水改良的Sharpless试剂的催化)的动力学拆分已有报道[303]。有机金属催化剂在动力学拆分中的其他应用总结和图示在表7.4和图7.57中。

155

图7.56 结构**155**

7.4 非生物催化的动力学拆分实例

反应类型	实例	催化剂1)	s	ee/%2)	文献
均相氢化		[(Dipamp)Rh]$^+$	4.5	>90 ($c=0.70$)	304
均相氢化		Ru(BINAP)(OAc)$_2$	74	>90 ($c\approx0.55$)	305
异构化		Rh(BINAP)(OCH$_3$)$_2^+$	5	?	306
环化		Rh(CHIRAPHOS)$^+$Cl$^-$	?	?	307
烯丙基烷基化		“二茂铁基二磷化氢”+“π-烯丙基Pd”**156**	14	>90 ($c=0.80$)	308

1)催化剂在图7.57中给出。

2)回收的原料。

图 7.57　在动力学拆分中使用的有机金属催化剂和助催化剂

许多动力学拆分是用生物碱催化的。奎尼丁 **18** [图 7.9(a)]催化了外消旋-1-甲基茚 **157** 的异构化,得到 3-甲基茚(图 7.58);前者以 73% ee($C=0.65;s\approx5$)回收(通过 GC 方法)[309]。动力学拆分还出现在用丁基锂引发的阻转异构醚 **158** 的 Witting 重排反应中。(−)-鹰爪豆碱(图 7.24,**93**)是一个手性引发剂。未反应的醚(图 7.58, **158**),产物醇和副产物五螺烯全都显示高旋光值[310]。

图 7.58　经历用生物碱和氨基酸催化剂的动力学拆分的化合物

聚合反应也有可能用于实现动力学控制的拆分[262]。在 (−)-3,3-二甲基-1,2-丁二醇存在下,二乙基锌催化的 (±)-丙烯氧化物和 (±)-丙烯硫化物(图 7.58,**159**,Y= S)聚合,生成光学活性的高聚物(立体选择性聚合)[271]。未反应的单体是对映富集[311,312]的。在手性引发剂存在下,手性内酯(图 7.58, **160**)的动力学拆分出现在非外消旋聚酯的聚合反应中[313]。在由 (−)-鹰爪豆碱(图 7.24,**93**)改良的非手性 Grignard 试剂存在下,外消旋-α-甲苄基-甲基丙烯酸酯(图 7.58,**161**)进行了阴离子聚合(大部分生成全同立构的聚甲基丙烯酸酯)。用环己基镁的

溴化物-**93** 引发剂，未反应的 **161** 单体显示达到 83% ee 值[314]。

7.5.2 酶拆分

由酶催化的动力学拆分比其他任何拆分都有更广泛的应用。最早发现的动力学拆分就是这类拆分(就年代而言，这是巴斯德的第三种方法)[315]，即酒石酸通过酵母粉进行的拆分。这是一个标志着将立体化学引入到"生理学原理"(即引入生物化学)的实验[316]。结果是，关于酶拆分的数据比其他任何动力学拆分都要多。

酶催化反应，如酯水解，可以用一个简化的机理描述如下[方程(7.21)]：

$$\mathrm{E}+R \underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} \mathrm{E}\text{-}R \underset{k_{-2}\cdot\mathrm{R'OH}}{\overset{k_2}{\rightleftharpoons}} \mathrm{E}\text{-}R^* \underset{k_{-3}}{\overset{k_3\cdot\mathrm{H_2O}}{\rightleftharpoons}} \mathrm{E\text{-}P} \underset{k_{-4}}{\overset{k_4}{\rightleftharpoons}} \mathrm{E+P}$$

$$\mathrm{E}+S \underset{k'_{-1}}{\overset{k'_1}{\rightleftharpoons}} \mathrm{E}\text{-}S \underset{k'_{-2}\cdot\mathrm{R'OH}}{\overset{k'_2}{\rightleftharpoons}} \mathrm{E}\text{-}S^* \underset{k'_{-3}}{\overset{k'_3\cdot\mathrm{H_2O}}{\rightleftharpoons}} \mathrm{E\text{-}Q} \underset{k'_{-4}}{\overset{k'_4}{\rightleftharpoons}} \mathrm{E+Q} \quad (7.21)$$

其中 E ＝ 酶；R 和 S 分别代表快反应和慢反应的底物对映异构体，E-R(和 E-S)代表酶-底物络合物。进一步反应分别生成酰基-酶 E-R^* 和 E-S^*，酶-产物络合物 E-P 和 E-Q，最后生成产物 P 和 Q，酶则释放出来。假设生成 E-R^*(和 E-S^*)的步骤根本是不可逆的(且产物 P 和 Q 不阻止反应)，那么将稳定态动力学应用于方程(7.21)的速率常数可导出方程(7.22)[44,317]：

$$\boldsymbol{E}=\frac{\ln[(1-C)(1-\mathrm{ee})]}{\ln[(1-C)(1+\mathrm{ee})]} \qquad (7.22)$$

式中：$\boldsymbol{E}$ 是生物化学立体选择性因子(相应于 $\boldsymbol{s}$)。参数 $\boldsymbol{E}$ 也可以根据竞争性对映体底物的反应速率 k_2 和 k'_2 来定义；对于 $k_{-1} \gg k_2$，$k_{-1}' \gg k'_2$[方程(7.21)]的情形，它们将遵循下列关系：

$$\frac{\left(\dfrac{k_{催化}}{K_\mathrm{m}}\right)_R}{\left(\dfrac{k_{催化}}{K_\mathrm{m}}\right)_S}=e^{-\Delta\Delta G^{\ddagger}/RT}=\boldsymbol{E} \qquad (7.23)$$

在方程中，$k_{催化}$ 和 K_m 分别代表周转常数和米氏(Michaelis)常数。虽然方程(7.15)和方程(7.22)形式上是一致的，并且有相同的可预测性，但后一个方程只适用于不可逆反应(参阅下文)。方程(7.22)也依赖于酶特异性常数 V/K，其中 V 和 K 分别是底物对映体的最大反应速率和米氏常数，它与底物浓度无关[317]。酶效率的比较必然在相同转化率下进行；使用方程(7.18)可以很方便地从未反应拆分底物 (ee) 和拆分产物 (ee′) 的对映体组成得到 C 值。然而，在动力学拆分过程中，在底物在原位发生外消旋化的条件下，即发生不对称转化(参阅 7.2.4 节)的情况下，产物的对映纯度变得与转化程度无关；此反应与(如水解)的确没有发生伴随

的外消旋化相比，显得更加对映特异[318]。

发生在两相(水相 + 有机相)间的酶拆分反应，其体系是可逆的，因此不受方程(7.22)控制。对于这种体系，需要建立一套新的 **E**、C、ee 表达方式，以便和反应的平衡常数 K 相匹配：

$$\mathrm{E} + R \rightleftharpoons \mathrm{E} + \mathrm{P} \tag{7.24}$$

$$\mathrm{E} + S \rightleftharpoons \mathrm{E} + \mathrm{Q}$$

这里 $K = k_2/k_1 = k_4/k_3$，注意，K 不像 **E** 是一个随着酶不同而变化的动力学参数，它是一个热力学参数，与酶的本质无关[44]。

$$\boldsymbol{E} = \frac{\ln[1-(1+K)(C+\mathrm{ee}\{1-C\})]}{\ln[1-(1+K)(C-\mathrm{ee}\{1-C\})]} \tag{7.25}$$

如果一个外消旋体的两个对映体都能以高对映纯度经过一次动力学拆分而获得，那么 **E** 值必须大于 100。如果 **E** 值较低，则一个对映体(未反应的)或许只能以高对映富集(在高转化率下)获得；为了以高对映纯度获得另一个对映体，体系需要循环[319]。

我们很惊奇地发现，当商业酶制品或完整的微生物被用于体外动力学拆分时，在许多例子中仅仅得到中等大小的 **E** 值 (1～10)。其原因不易确定，也许酶缺乏立体选择性，也许使用的制品中含有多种酶，其中或许有抵消的对映选择性。为了提高对映选择性，经常是以特定的底物对酶进行筛选、修饰底物、改变反应条件或者循环产物，也就是说对酶拆分的产物进行重复拆分[44]。

采用脱氧胆酸钠处理，并且用乙醚和乙醇(1:1)沉淀，可以大幅度提高(假丝酵母)脂肪酶催化的酯水解反应(如对苯基丙酸酯)的对映体选择性。这个结果归因于原生态蛋白酶的非共价修饰，即产生了一个更稳定的构象异构体[320]。根据实际和常常是经验性的对酶、底物及反应条件的选择，在酶拆分中获得高于 90% ee 的对映富集并不困难。

另外一种在未来会愈发有用的提高对映异构体选择性的方法，是能够解释和预测酶的立体专一性可靠活性部位模型的发展：也就是说，一个特指的酶是否催化在特殊底物上的反应？如果能，那么产物的构型将是怎样的？一个实例就是用于预测酶在氧化还原过程中酶专一性的立方-空间区模型(cubic-space section model)，包含了马肝醇脱氢酶 (HLADH)的活性部位区域[321]。这个模型(受Prelog建立的金刚石点阵区域模型的启发)[322]是经验性的。在该模型中结合了有关酶的特殊 X 射线和动力学数据。这个模型的特点很容易让人联想起手性光学区域规则(第 12 章)；显然该模型的详尽细节最终要利用计算机的图形绘制来解决。

酶催化研究的一项重大发展是抗体蛋白质催化化学反应的发现。这个发现能减少酶拆分研究中现在存在的某些经验主义现象[323,324]。由于抗体能够针对许

多化学物种而制备，这个发现揭开了酶，即催化抗体（所谓的抗体酶）的新篇章，它们被设计成能催化特定的化学反应，包括拆分。根据酶的活性设计催化抗体的可能性，满足了调整底物结构的需求，克服了天然酶的局限[325,326]。

一个模仿酯交换反应过渡态的稳定膦酸酯 **162**（图 7.59）引发了（与载体蛋白共轭之后）催化动力学拆分的单克隆抗体的形成。化合物 **162** 起半抗原作用（6.5.8 节）。带有合适安置的立体源原子（虽然作为外消旋体）半抗原的一个单一非对映体的合成，确保了抗体将以立体选择性方式作用。在抗体 24B11 的存在下，外消旋-**163**（图 7.59）的分子内酯交换在 $C = 0.5$ 时自动终止，这表明该反应的确是一个动力学拆分。利用手性位移试剂［ee = (94 ± 8)%］对产物内酯 **164** 的 NMR 分析证实[327]了这一事实。在该研究中发现，只有抗体优先选择底物 **163** 的一种对映体[328]。然而，在后来的研究中也使用了外消旋半抗原，发现了两类抗体：某些催化底物 *S* 对映体的反应的抗体，另外则是催化 *R* 对映体反应的其他抗体[329]。

(CH$_2$)$_3$CO$_2$
H_5C_6O
162
H_5C_6O　NAc H　OH
抗体 24B11
H_5C_6O　OH$^{\delta}$　O$^{\delta^-}$　NHAc
过渡态
163
NAc H
164
$+C_6H_5OH$

图 7.59　由单克隆抗体催化的酯交换中的动力学拆分
化合物 **162** 是仿生设计成引发抗体形成的过渡态

一般来说，酶在活性上是多功能、高效、高选择性的，也就是说，有功能多样性和严格的区域选择性和立体选择性。酶运用的两大局限是：①它们很容易失活；②它们常常要求化学计量的辅基［辅酶，如三磷酸腺苷（ATP）］。针对这些局限分别采取了下列处理方式：对于①，用固载法，也就是在不影响酶活性部位的前提下，将酶附着在固体支撑物上；这种策略对于与商业化规模有关的酶拆分特别重要（7.5 节）；对于②，将辅基再生的规划并入酶的拆分过程[330,331]。

在主要的六类酶中，前三种（氧化-还原酶、转移酶和水解酶）在动力学拆分中最有用。两种完整的细胞，如微生物制品或酵母（粗糙然而很有效的含酶混合物）和无细胞酶“制品”已经用于酶拆分。近年来酶在有机合成中的应用大幅度增加，这在很大程度上可能是因为出现了能显著降低商业酶制品价格的新纯化方法。从

浩如烟海的酶拆分文献和出色的综述中[44,262,330,332~337]，我们只挑出几例以说明酶拆分的重要特点。

许多羧酸(包括氨基酸[338]，如芳甘氨酸)[339]、醇和胺通过水解酶(酰基转移酶)催化的水解作用实现了酶拆分。这其中有最初采用的酶拆分。用于这类反应的底物有酯、酰胺、氨基甲酸酯和乙内酰脲等。下面是其中的一个实例。

> 在商业用丝氨酸蛋白酶 (Subilopeptidase A ; Alcalase™) 存在下，2 g 规模的外消旋-*N*-乙酰基苯甘氨酸甲酯(图 7.60，**165**)在 45min 内完成水解，通过萃取到 CH_2Cl_2 中定量回收 *R* 酯。该反应几乎在 $C\approx50\%$ 处停止，这正如所预料的一样，它以高的 *E* 值发生拆分。在酸化后，从反应混合物中分离出 *S* 酸(96%；一次重结晶后得 98% ee)[340]。

被广泛地用作对映体组成测定的试剂(6.5 节)Mosher 酸[图 7.11(a)，**56**]的微生物拆分，用 *B. coagulans* 的干细胞经乙酰氰醇基酯(图 7.60，**166**)的水解得以实现。回收的(*R*)-**166** ($C=0.7$ 时，100% ee)以三步转化为 **56**，对映完整性没有损失[341]。

图 7.60　酶拆分底物

脂肪酶在近于无水的有机溶剂中能够有效地催化反应这一发现，极大地促进了这种酶在酯化反应和酯交换反应中的应用。它们都是一些在水中由于竞争性水解而受到抑制的反应[342~344]。例如，在酵母脂肪酶(后者不溶于有机介质)存在下，2-溴丙酸和 1-丁醇在正己烷中酯化，得到光学活性的(*R*)-(+)-2-溴丙酸丁酯(在 $C=0.45$ 时，96% ee)和未反应的(*S*)-(−)-酸(在 $C=0.78$ 时，99.6% ee)。该催化剂在拆分中可以重复使用，且活性损失极少[345]。

在取自假丝酵母的脂肪酶存在下，薄荷醇[图 7.9(c)，**41**]通过酯水解、酯形成

或酯交换被酶拆分。这些反应根据需要可以在水中(水解),或在庚烷中(酯形成或交换)进行[346]。粉蠹虫(一种破坏北美洲圆木的寄生虫)的聚合信息素是醇 **167** (Sulcatol, 图 7.60)。例如,用猪胰脂肪酶 (PPL) 能使其相应的外消旋体在乙醚中与来自三氟月桂酸酯的月桂酸酯进行酯交换而得到拆分 ($\boldsymbol{E}=100$)[347,348]。

在酶酯化或酯交换反应中,一个特定的酶既可以催化正向,也可以催化逆向反应。让我们来考查一下在方程(7.26)中 $k_R > k_S$ 的一个假设反应。R 型乙酰酯与未反应的 S 醇同时积累(同时还得到少量的对映体的酯和醇)。由于微观可逆性,正是主产物乙酰酯 R 对映体在逆向反应中与甲醇的反应速度更快,因为[R 乙酰酯]>[S 乙酰酯],且速率 k_R(乙酰酯)>k_S(乙酰酯)。结果是,在这样的可逆反应中随着转化率的增加,两种产物的对映纯度都逐步减小。正如首先由 Degueil-Castaing等[349]报道的,通过应用烯醇酯,如乙酰乙烯酯(副产物是乙醛)作为酯化(或酯交换)试剂使其成为不可逆反应而得以解决这个困难[350,351]。

(7.26)

手性乙酰氰醇酯化合物,RCH(OAc)CN,如 R = p-$CH_3C_6H_4$ 的一个两步对映选择性合成,通过①在 2-甲基-2-羟基丙腈$(CH_3)_2C(OH)CN$ 存在下,由醛的外消旋-氰醇碱催化形成,和②在 *P. cepacia* 存在下,在二异丙基醚中,经由异丙烯基乙酸酯$CH_2=C(CH_3)OAc$,对不稳定的外消旋氰醇的对映选择性和不可逆乙酰化而实现。由于用前体物醛平衡的反应较慢的氰醇对映体的不断外消旋化,单一对映体的产率(63%~100%;达 94% ee)超过 50%。因此,整个过程合并了将动力学拆分结合到不对称转化的要素[352]。

通过用几种土壤微生物水解 2,2′-二羟基-1,1′-联萘酚的二酯实现了它的酶拆分。使用杆状菌 sp.LP-75,其水解速率、拆分效率(ee)和对映体选择性方向都强烈地受到酸中 R 联二萘取代基性质的影响。二乙酸酯直接生成了 S 联二萘(50% ee),而(±)-二丁酸酯优先水解成 R 联二萘(97% ee)[353]。在其他情况下,二酯的酶拆分生成单酯[354]。随后,又有一种更快地拆分该二萘酚的(二戊酸酯的水解)的报道,它是由酶(PPL)制品催化的,在转化率为 46%时,获得(S)-二酚(95% ee)[355]。

在摩[尔]级规模下,简单二级醇[如 $C_6H_5CH(CH_3)OH$]的酶拆分通过来自假单胞属的乙酸酯的脂肪酶催化的水解,以几乎定量的产率(对于每个对映体 ee>99%;$\boldsymbol{E}$>1000)得到该醇(在未反应的一个水解之后)的两个对映体。这种旋光活化方法的高产率、简单性和有效性,使得它有可能取代以共价非对映异构体为中间

过程，以及对映选择性酮还原的拆分方法[351]。

7.6 其他分离方法

Prelog 等发现，手性 α-氨基醇(如外消旋-赤式-降麻黄碱，图 7.61，**170**)能够通过它们的盐和亲脂性阴离子(如 PF_6^-)在水相(aq)和含有一个酒石酸酯，如(－)-二-5-壬基-(S,S)-酒石酸酯的不相溶亲脂相(lp)(1,2-二氯乙烷)间的分配而拆分[322]。选择性随温度降低而升高，在4℃时，在两相中的对映体过剩比率达到 ee_{lp}/ee_{aq} = 7.1 [23.3(1R)-3.3(1S)]。α-甲基苄胺盐不显示选择性，这再次说明，为了实现差异化，在底物和手性提取剂分子之间至少必须有两个氢键(根据 Prelog 的观点，应该有三个这样的键)。这种分配实验方法被移植到制备色谱拆分法中。

170
赤式-降麻黄碱

171a　R = H
171b　R = OH
$X^-=ClO_4^-,PF_6^-$
171

图 7.61　通过分配或运输拆分的化合物

加利福尼亚洛杉矶分校的 Donald J. Cram 及其合作者在设计为实现高选择性萃取而合成的手性"溶剂"方面尤其成功。在他们的实验中，外消旋溶质和溶剂(一个如用 $CHCl_3$ 稀释的光学活性化合物的溶液)常常分别被称为客体和主体，这种相互作用是如此的专一和紧密，以至于这样形成的非对映异构络合物甚至可以被分离(7.3.3 节)。

用溶解在 $CHCl_3$ 中的(－)-冠醚 **172** (图 7.62)的溶液萃取水相中的六氟磷酸外消旋-α-甲苄铵 $C_6H_5CH(CH_3)NH_3^+PF$，回收得到具有 ee = 24% 的(＋)-胺[356]。随后，用主体化合物 **173** (图 7.62)对苯甘氨酸甲酯(图 7.61，**171a**)和其他氨基酸衍生物通过萃取(一个平衡 = 一个塔板分配)实现了部分拆分。选择性通过测量对映体分配常数，EDC = D_A/D_B 确定，这里 D_A 是与手性冠醚结合更紧密的对映体在 $CDCl_3$ 中相对于在 D_2O 中之间的分配常数，而 D_B 是络合较不紧密的对映体的相应系数。EDC 值与非对映异构体识别能量直接相关：$\Delta(\Delta G°) = -RT\ln(EDC)$[357]。

人们发现[358]，使用主体 **173** (图 7.62)时，对于其 EDC 分别为 12 和 18 的化合物 **171a** 和 **171b** (图 7.61)可以获得最高的选择性。通过改变水相中无机盐($LiPF_6$ 或者 $LiClO_4$)以及有机层中 CH_3CN 的数量和性质，能够调整客体的转移量和选择性。氨基酸，如苯甘氨酸 $C_6H_5CH(NH_3^+)CO_2H\ ClO_4^-$，只经过一次平衡，就

能够以 EDC = 52 被萃取，得到的客体对映纯度达 96% ee[152]。

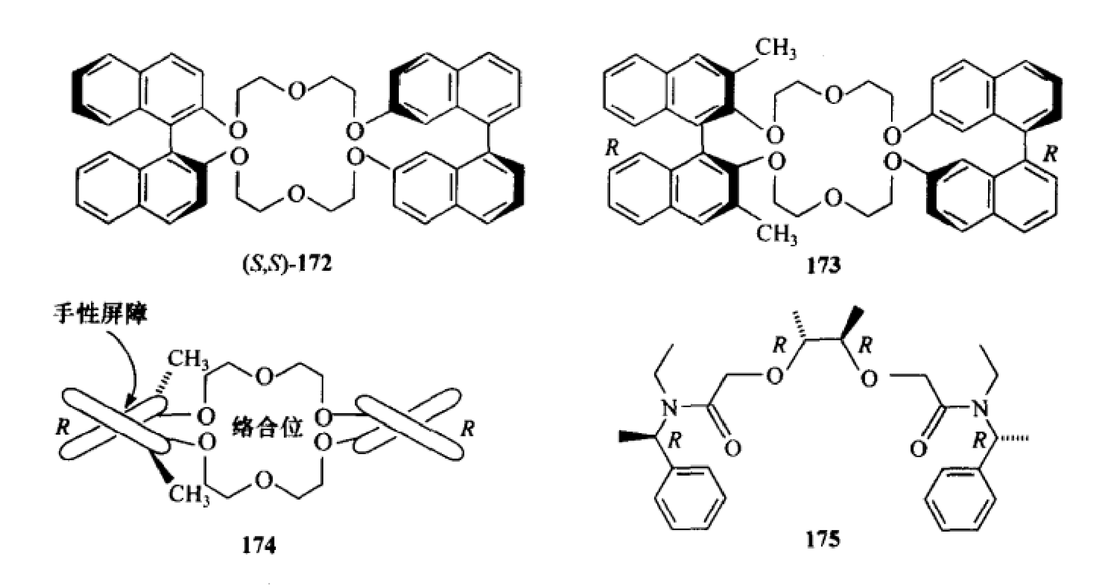


图 7.62 离子选择性配体(离子载体)

[经 Cram, D.J. 和 Cram.J.M 允许重新印制结构 **173**, *Acc. Chem. Res.* **1978**, *11*, 8. 版权© 1978 American Chemical Society]

化合物，如 **172** 和 **173** (图 7.62)对 α-甲基苄基盐表现出对映体选择性的事实，要求在这些情形中的氢键的性质不同于用酒石酸酯得到的化合物的氢键性质(参阅上文)。根据手性主体分子的刚性形状和底物与主体(配体)空腔内部相匹配的必然性，这种选择性是可以理解的，在这种空腔内氢键是一目了然的。正如 Cram 和 Cram 强有力的陈述[357]，在大环手性配体中结合位汇聚，而在底物分子(涉及—NH_3^+ 的三个氢键)络合位离散。结合位点的互补立体电子排布和空间匹配或许可以解释这些配体相对于那些可能具有开环的配体，如"简单的"酒石酸酯，有更高选择性的原因，尽管后者与多官能的底物具有更多的氢键结合方式。

主体-客体发生络合的模型用图 7.62 中的 **174** 表示。该通用模型在^{1}H NMR 证据和有一个特定客体-主体对的两个非对映异构络合物的 X 射线数据基础上得到详尽的解析[359,360]。像 **172** (由于它们有两个立体源单位，所以被称作双腔的)，这样的主体具有同位面 [$\mathbf{C}_2$ 或更高的(如 $\mathbf{D}_2$)对称性]，它们的络合作用可以发生在任意一个面上，从而形成完全一样的非对映异构络合物。取代基团，如在 **173** (图 7.62)萘环上的 CH_3，增大了手性屏障，是戏剧性地提高非对映异构体识别的原因，例如，EDC = 52，$\Delta\Delta G^\circ = -2.15$ kcal/mol (9.0 kJ/mol)。

对氨基酸和其他物质穿过生物体系中的膜而传输的兴趣，促进了在图 7.62 和其他图中所描述的合成亲脂性物质可能作为载体，而使二价铁离子跨越一个另外的排斥能垒的实验[361]。设想创造一种由与水不相溶的溶剂组成的合成膜，在进

入这种溶剂中时,某种亲脂性手性物质或许不溶。由于这些“膜”是手性和非外消旋的,所以曾希望能够观察到膜内作为非对映异构体识别操作结果的对映选择性传输。这种分配实验(参阅上文)的结果为设计总结在图 7.63 中的若干种传输实验提供了指导。溶剂甲苯和氯仿液相可用作典型的膜。这些传输实验的目标之一就是开发实际的拆分方法。

Newcomb、Helgeson 和 Cram 于 1974 年发表的文章[362]是传输中的对映体识别的首批报道中的一篇。在他们的实验中,传输的驱动力是由稀释熵和手性有机盐从盛它的容器中[图 7.63(a),U 形管]用非手性无机盐“盐析”提供的。甲基苯甘氨酸·HPF_6 盐(图 7.61, **171a**)的对映体被证明能以不同的速率(速率比 ≈10)越过含 R,R 配体 **175** (图 7.63)(载体 C)的氯仿层迁移(从 α 相容器向着 β 相容器)。实验证明,在一次性塔板分配中与 R,R-配体 **175** 形成更紧密络合物的是移动较快的(R)-**171a** (以 ee = 78% 获得)。在 W 形管中实施的类似实验,可以使甘氨酸酯的同样一对对映体同时、且有竞争地向着分隔的容器中传输,由此实际上完成了完全的外消旋体拆分。Newcomb、Cram 及其合作者给这个体系起了拆分机器的绰号[363]。

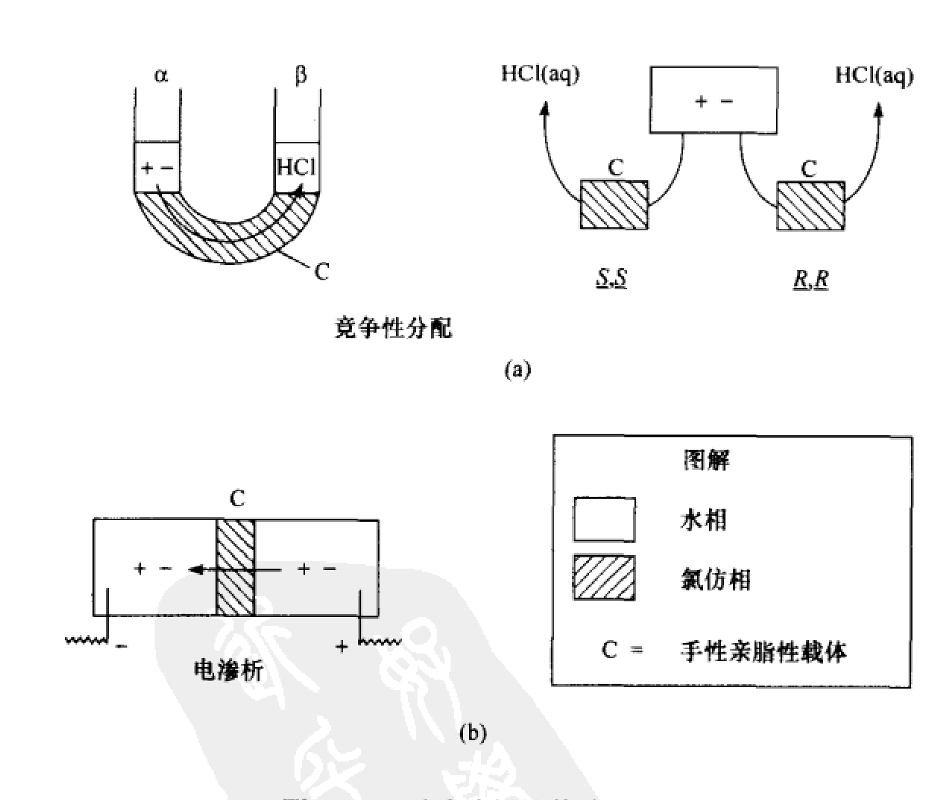


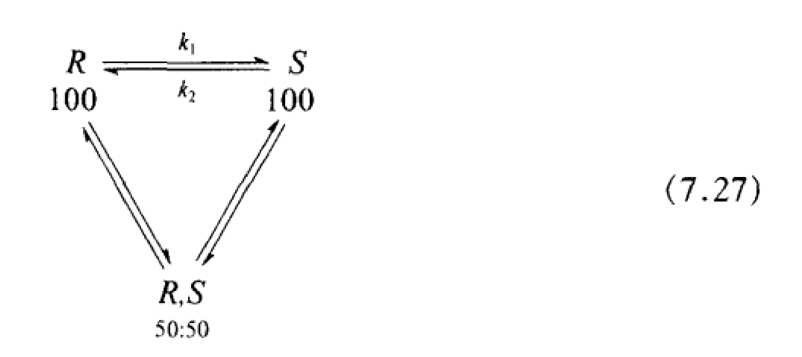
图 7.63　对映选择性传输的类型

在第二种类的传输实验中,电渗析为穿越薄(0.2 mm)液体膜的迁移提供了驱动力[图 7.63(b)]。该膜由溶在含有 PVC 的邻-硝基苯辛醚中的离子载体 **175** (图 7.62)组成。在一个势差下,α-甲基苄铵 [MBA, $C_6H_5CH(CH_3)NH_3^+$]离子(10^{-3}

mol/L)的迁移为两个对映体提供了 8%的选择性[364,365]。这些结果必然得到反复的手性查证(6.2 节)。在这些实验中,极稀溶液的对映体组成利用新双标记技术(^{3}H 标记 MBA 的 *R* 对映体,^{14}C 标记 *S* 对映体)的放射化学法来测量,从而避免了测定旋光度(6.5.8 节)。

7.7 外 消 旋 化

外消旋化是指具有相同构造的一个纯对映体[方程(7.27)]形成外消旋体的过程。虽然化合物的构造没有受到影响,但却失去了样品构型的完整性;也就是说,在此过程中,一个对映纯的(或非外消旋的)样品变成了外消旋的。外消旋化是一个由对映体的可逆互变引起的不可逆过程;它总是与光学活性的消失相关联[366]。



(7.27)

差向异构化是我们用来描述在具有多个立体中心的分子中,一个或几个(但不总是)立体中心在构型上(可逆的)变化的相关术语。仅在一个立体中心上构型不同的非对映异构体常常称为差向异构体[27]。因为在分子中至少有一个立体中心没有受到影响,所以非外消旋物质的差向异构化不会导致光学活性的丧失。然而,样品旋光度的大小和符号一般会随时间而变化。这种在旋光度上的变化称为变旋现象[367]。

由于起始物对映体的浓度在操作过程中会减少一半,所以外消旋化过程在能量上有利。但是能量上的有利也只能达到 $\Delta G^\circ = RT\ln 0.5 = -RT\ln 2$ 的程度,25℃时相当于 −0.41 kcal/mol(−1.7 kJ/mol)。因为对映体在进行外消旋化时 $\Delta H^\circ = 0$(假设是无差异化的分子间相互作用;参阅第 6 章),由此得出外消旋化的驱动力完全是熵。

外消旋化一般来说相当缓慢,除非有一个合乎推理的途径。然而,因为存在众多使在立体中心上的构型可能"丢失"的机理,所以外消旋化是一个普遍存在的现象,它在附属于其他工作的无数文章中被描述和讨论。外消旋化具有有时可以避免某事(像在多肽的合成过程中一样),有时又促进某事(为了避免在拆分之后不得不舍弃并不想要的对映体)的显著特点。有两个说明这些相反目标的外消旋化机理的可比研究[368,369]。

对于一个正进行外消旋化的体系，外消旋化半衰期一个有用的量是 τ（更准确地说，根据其定义，τ 是指手性样品的对映纯度从 100% ee 降至 50% ee 时的转化半衰期）：

$$\tau=\frac{\ln 2}{k_1+k_2}=\frac{\ln 2}{(1+K')k_1} \tag{7.28}$$

在方程(7.28)中，$K'=1/K=k_2/k_1$，而且当 $k_1=k_2$ 时，在外消旋化中，方程(7.28)的确减少至 $\tau=\ln 2/2k$[370]。$t_{1/100}$是另外一个相当有用和实际的量，尤其是在大旋光度值化合物的外消旋化研究中有用，它是指旋光度值失去 1% 时所需的时间[371]。

7.7.1　外消旋化过程

有三种获取外消旋体的通用方法。①最常用的方法，无论何时在没有手性（无论是分子内还是分子外）的影响下，产生立体中心的合成总能生成外消旋体。例如，将亲核试剂，如甲基锂加成到一个非手性，但却是前手性醛（如苯甲醛）的任意一个异位面上时，会生成一个外消旋的甲醇基化合物。②作为对非外消旋样品化学转化的结果，也可能生成外消旋体。最典型的是，它要求在立体中心上键（通常是一个键）断裂，或围绕此键发生旋转或拉伸。断裂可以经形成自由基、碳正离子、碳负离子或激发态而发生。由这些中间体和过渡态为中间过程的外消旋化的基础是，它们是平面的（或者它们很容易达到一个平面几何状态）。下面将给出这种外消旋化的方法。③获取外消旋体的最直接方法是，将一个特定化合物的一对对映体等量混合。虽然这种方法显得无足轻重，但当需要一种外消旋样品（比如说天然产物），而手边又没有可供使用的时，该方法偶尔还是很实用的，如樟脑的二聚物[372]、α-蒎烯[373]和蛋白质[374]。混合法的一个特殊应用是，对映体 50∶50 混合物的制备，对其中一个对映体用同位素标记（或者两个都标记，但每一个用不同的同位素），从而使下一步对对映体组成的分析变得容易（如利用质谱法；参阅 6.5.6 节）。

外消旋化方法通用型的第二种可能会经过涉及离散中间体[375]或平面（或近平面）过渡态的机理而发生。在本节中我们仅从外消旋化研究的大量文献中引用这几种类型中的某几个例子。较早期的主要文献可以参阅 Eliel[27]、Morrison 和 Mosher[268]。氨基酸的外消旋化将在 7.7.2 节中述及。

7.7.1.1　热方法

如果不破坏结构就能造成热分子（键角和键长的）变形，那么不断裂共价键的外消旋化就有可能发生。在热外消旋化中，对映体的流畅互变[方程(7.27)，上部]比真实的平面过渡态的获得更重要。构型上易变的化合物（例如，TOT **7** 和 1,1′-

联萘 **9**；分别在图 7.4 和图 7.5)的完全自发拆分，意味着不断裂共价键它们就很容易外消旋化；关于这方面的讨论，参阅 7.2.2 节和第 13 章。

热外消旋化的开拓性研究是从联芳烃开始的。在这里很值得一提的是，对于联芳烃类外消旋化活化能的计算，是对那些导致了强有力的经验性力场计算（分子机制，MM）方法（参阅 2.6 节）的发展和创造性研究[376]。与四-邻-烷基取代的联苯类形成对照的是，单桥联苯（**176**）和双桥联苯（图 7.64，**177**）经历热外消旋化。用不成熟的 MM 方法计算的 E_a 值与实验值有极佳的吻合度（参阅 13.5 节）[377]。对非外消旋 **176** 及它的二甲基-d_6 类似物（并发现 $k_D < k_H$）的外消旋化速率的测量是立体动力学同位素效应作用的第一实证[377]。

	E_a kcal/mol	E_a kJ/mol
X = Y = C = O	31.2	130.5
X = Y = O,S	24.0;35.0	100.4; 146.4
X = O, Y = S	30.6	128.0

176　177　178 [9]螺烯　179　180

图 7.64　可热外消旋化的化合物

螺烯（如六螺烯，图 6.6）是过度拥挤而采取螺旋构型的分子的典型。像[9]螺烯（图 7.64，**178**）这样大的螺烯发生热外消旋化［后者在萘中 380℃时，10min 内完全外消旋化，几乎没有分解，$\Delta G^{\ddagger}$ = 43.5 kcal/mol(182 kJ/mol)］，这样的事实引人注目[378]。甚至发现［11］螺烯也经历热外消旋化（在 400 ～ 410℃）[379]。J. Nasielski 最初认为，螺烯的外消旋化可能是通过分子内双 Diels-Alder 反应进行的，但利用同位素标记方法研究证明，这种说法不正确。对于外消旋化最合理的解释仍然是，它是经由“构象路径”发生的；即螺烯分子的柔性大大超过了我们的偏见，早先对空间-填充模型的分析导致我们相信，根据需要键变形可以远伸到分子骨架之外[380]。

手性取代的环辛四烯（COTs；如 **181**，图 7.65），主要是通过环翻转，而不是通过 **181** 的键迁移热异构成异构体 **182** 的。热外消旋化在 1,4-碳成环的环辛四烯（图 7.65，**183**）中被完全禁阻[381]。当 **184** 被加入到向列液晶中时，COT 类似物 **184** 的外消旋化速率根据胆甾型中间相[382]的倾斜度变化来测定（参阅 12.4.3 节）；也可参阅 13.7 节。

生物碱（－）-vincadifformine 的外消旋化经由系列的反 Diels-Alder 反应和

181　182

183　184

图 7.65　成环的环辛四烯的热外消旋化

Diels-Alder 环加成过程完成。中间体(环逆转)产物是非手性的事实令人相信发生了外消旋化(图 7.66)[382a]。

(+)　(−)

图 7.66　(−)-vincadifformine 的外消旋化

全氯三苯基胺(图 7.29,**100**),一个其手性是由于它像分子螺旋桨一样的形状的化合物(氮原子是非立体源的),它在 120℃ [$\Delta G^{\ddagger}$ = 31.4 kcal/mol(131 kJ/mol)] 时热外消旋化,推测经历了一个"双-环翻转"机理(参阅 13.6.1 节)[195]。

一些具有立体源杂原子的手性化合物能够通过在杂原子上的锥形翻转机理(等同于量子力学隧道效应)外消旋化。经历这类外消旋化机理的两个化合物实例是,苯基对-甲苯基亚砜(图 7.64,**179**)在硫原子上的翻转 [在 200℃ 的对二甲苯溶液中,$\Delta G^{\ddagger}$ = 38.6 kcal/mol(162 kJ/mol)] 和 2,2-二苯基-*N*-氯吖丙啶(图 7.64,**180**)在氮原子上的翻转 [在 CCl_4 中 $\Delta G^{\ddagger}$ = 24.4 kcal/mol(102 kJ/mol)][383,384]。在氮原子上有非常低的翻转能垒。

7.7.1.2　经由稳定的非手性中间体、激发态和自由基的外消旋化作用

在钯存在下,**181** (图 7.67)在催化加氢中发生部分外消旋化;在还原过程中对映纯度降低(达到>10% ee)。人们认为外消旋化很可能是在发生还原反应的同时,双键异构化成非手性的烯烃(也可参阅第 9 章)[385]。

与其他的联芳烃相比较，有人提出杂联芳烃 **184** 的热外消旋化是通过一个环的打开-闭合反应[方程(7.29)]而完成，这是可能给予的最充分的解释[386]。

184　X=O,S　　非手性的　　(7.29)

在 α-碳原子上具有立体中心的酰卤，只有在其结构中至少有一个 α-氢原子时，它才容易发生外消旋化。有证据表明，HCl 对烯酮中间体的消除和再加成是造成外消旋化的原因[387]。

外消旋-隐酮(图 7.67，**182**)从含量更为丰富的(－)-异构体与乙二醇缩酮化而获得。通过双键迁移至非手性-二氧戊烷 Δ^3-二氧戊烷 **183** 而实现衍生化。该酮在酸性水解中的再生使双键回到原来的位置，但产物是外消旋的[388]。

181　**182** 隐酮　**183**

图 7.67　经由稳定非手性中间体和自由基的外消旋化

钯黑在催化非外消旋的 α-甲基苄胺外消旋化反应时也催化同时发生的烷基化反应[389]。氘标记研究已经证明了在外消旋化过程中非手性烯胺和(或)亚胺钯络合物形成的中间过程[方程(7.30)]：

(7.30)

反式-1,2-二取代环丙烷发生对映异构化，也就是说，在没有竞争的差向异构化的情况下，经过一个环-打开的 1,3-二取代的三甲烯双自由基热外消旋化生成顺式异构体。这种领悟来自实验 $\Delta G^{\ddagger}_{对映}$ 值与取代基自由基的稳定化能项的总和成线性关系这样一个事实[390]。

7.7.1.3　酸催化过程

只要存在合适的离去基团，酸催化剂有在手性中心上产生碳正离子的潜能。由于产生的带电荷的中间体是典型的平面结构，因此，非手性的形态学标准似乎要求在手性中心上产生的碳正离子的反应产物总是外消旋的。然而，由于离子对（尤其在溶剂解离的反应中）或溶剂化（因此是潜在手性的）碳正离子的介入，情况要比前面的陈述模糊得多（对于持有这种观点结果的总结参阅 Eliel，文献[27]，372 页；March，文献[391]，302 页）。

在带正电的碳附近不能取得平面性的碳正离子或许能够将它们的构型保持很长一段时间。当将（+）-醇 **185** 溶解在 −20℃ 的硫酸中所得的 **186** 的离子倾入 H_2O 中而猝灭时，得到（−）-醇（91% ee，图 7.68）。由于 α-萘基的旋转会导致手性阳离子向其对映体的相互转化，其光学活性的保持使得这种旋转是禁阻的结论具有说服力。这表明离子化在醇的顺式构象异构体发生，水进攻更容易接近阳离子（翻转）的背面；相反，在 CH_2Cl_2 中用 BF_3 对（+）-**185** 的离子化，在猝灭时仍然得到（+）-**185**；这些结果通过假设离子化和猝灭步骤而给以解释，该猝灭步骤涉及由增大的 $-OH\cdot BF_3$ 离去基团的空间要求引起的翻转[392,393]。

图 7.68　手性碳正离子的水合作用

过去命名的术语自动外消旋化（在没有加入试剂的静置状态下自发的外消旋化）所示的情形在今天被认为是由于痕量催化剂包括容器的玻璃的影响[68]。α-甲基苄氯在硅胶（和在酸性，而非碱性的氧化铝）上进行色谱分析时，会发生外消旋化；人们注意到有少量作为色谱副产物的苯乙烯生成[394]。由于硅胶有相当高的极性[395]，这种外消旋化可以被合理地归因于 $C_6H_5CH(CH_3)^+$ 阳离子的介入。

在 THF 或二氧六环的回流下，将 $(CF_3CO_2)_2Hg$ 加成到 **187** 上，会导致完全的外消旋化而无反式异构体的积累。对此得出的结论是，对称的碳正离子 **189** 一定是造成外消旋化的原因（图 7.69）。在与 $(CF_3CO_2)_2Hg$ 的平衡中，类似物聚氨酯 **188** 提供一个 1∶2 的非对映异构体（不对称转化）混合物，从这种混合物中有可能回收到对映富集的甲基 5-羟基-3-环己烯羧酸酯[25]。

Trörer 碱（图 7.27，**98**）与酸的外消旋化归因于一个开环亚甲基亚铵中间体的

CO_2CH_3　　CH_3O_2C　　CO_2CH_3

189

(*S*,*S*)-**187**　R=$C_6H_5-CH_2$　　(*R*,*R*)-**187**

(*S*,*S*,*S*)-**187**　R=α-(1-萘基)甲基　　(*R*,*R*,*S*)-**188**

图 7.69　经由对称中间体的酸催化外消旋化

可逆形成[184]。然而,一项光谱(UV 和^{13}C NMR)研究却没有找到任何有关这种中间体的证据[396]。尽管如此,低于检测浓度的亚甲基亚铵离子的形成,仍然是 **98** 最有可能的酸催化外消旋化机理。

7.7.1.4　碱催化过程

从羰基化合物和腈上移去 α-氢原子生成碳负离子,这种性质在有机合成化学的方法学中起着关键的作用。如果 α-碳原子是手性源原子,那么,依照规则,当碳负离子是由非外消旋化样品引发,以等于烯醇化和氘结合(在含有—OD 的质子溶剂中)的外消旋化速率形成时,其立体化学的完整性是不会保持的[391]。

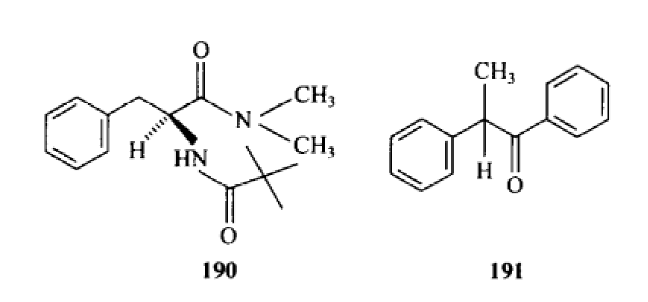


图 7.70　结构 **190** 和 **191**

已发表了大量有关碳负离子外消旋化的研究报道。一般说来,碳负离子对于迅速外消旋化的倾向性比碳正离子潜在地要小。在碳负离子形成过程中部分或完全地保留了立体化学完整性的两个例子是:①在 CHBrClC(=O)CH_3 的卤仿反应[397,398]和 CFClBrCO_2H 的马钱子碱盐的脱羧反应中非外消旋 CHBrClF 的生成[399]。②已经发现 *N*-新戊酰苯甘氨酸二甲基酰胺(图 7.70, **190**)的 α-氢原子与氘交换的速率(k_e) 比失去光学活性的速率 (k_a) [在 30℃ 的 *t*-BuOD 中用 *t*-BuOK, $k_e/k_a=2.4$]要快[400]。

虽然带有 α-氢原子的简单酮在静置和蒸馏时会明显抗拒外消旋化,但在碱存在下,却迅速发生外消旋化。外消旋化的速率对结构高度敏感;酮 **191** (图 7.70) 以 $t_{1/2}=18.4$ min 外消旋化,用 α-叔-丁基替换 α-CH_3 时,$t_{1/2}=13\,680$ min(两者均用在 25℃ 下乙醇中的乙醇钠)[401]。

碳负离子中间体也被牵涉扁桃酸的外消旋化中,它由取自假单细胞假单孢氧

的扁桃酸酯消旋酶催化[402]。这种外消旋化需要一个金属离子(Mg^{2+}是最有效的);人们推断阳离子增加扁桃体酸酯基质在活性部位的酸性[403]。在双同位素标记研究的基础上,已经证明经由酶的质子转移是严格分子内和异面的,也就是说,从底物的一个面吸取的一个质子又回到同一分子的另一面[404]。

7.7.2 氨基酸的外消旋化

这里有一个引人注目的关于氨基酸和肽外消旋化的文献[405]。对它产生兴趣至少有四个理由:①尽量减少偶然发生在氨基酸和蛋白质合成中的外消旋化;②尝试寻找促进与氨基酸的大规模拆分和不对称转化有关的外消旋化方法,从而避免不得不丢弃的50%原料;③氨基酸外消旋化与化石年代的关系需要外消旋化机理的分类;④对外消旋化的研究有助于探索天然产物手性均一性的起源,并可以扩展至生命的起源。有关本主题的综述可以参阅 Kaneko 等[5]、Williams 和 Smith[370]、Bada[406]以及 Bodanszky[407]。值得强调的是,氨基酸外消旋化的现代研究已极大地受益于当今通过非手性光学活性的方法用于它们的对映体组成测定的非常灵敏的技术,特别是那些涉及在对映选择性色谱柱上挥发性衍生物的 GC 分析(参阅 6.5.4 节)[408]。

众所周知,游离氨基酸在水介质中相对难以发生外消旋化。外消旋化通过酸和碱催化,尤其是后者。早在 1910 年 Dakin 就提出了一个外消旋化的机理[409]。这个机理的提出在当时是很了不起的,因为它比 Robert Robinson 的工作早了几十年[410]。现在大家广泛接受的机理就是对 Dakin 提出的①在碱介质,②在酸介质中的机理的改良,即 Neuberger 机理[方程(7.31)][411]。

$$\mathrm{R{-}C(H)(NH_2){-}CO_2^-} \rightleftharpoons \mathrm{R{-}\ddot{C}^-(NH_2){-}C({=}O)O^-} \tag{7.31a}$$

$$\mathrm{R{-}C(H)(\overset{+}{N}H_3){-}CO_2H} \rightleftharpoons \mathrm{R{-}C(H)(\overset{+}{N}H_3){-}C({=}\overset{+}{O}{-}H)OH} \rightleftharpoons \mathrm{R{-}\ddot{C}^-(\overset{+}{N}H_3){-}C({=}\overset{+}{O}{-}H)OH} \tag{7.31b}$$

有许多因素加快外消旋化的速率:R 电负性的增加;羧酸酯基团上负电荷的减少;通过电负性原子或基团,如酰基和过渡金属离子将氨基上的氢取代[408]。一项详尽的现代(即以苯苷氨酸作为模型化合物的外消旋化)研究表明,外消旋化与 S_E1 机理相一致。该机理与氨基酸衍生物(*N*-酰和酯)和肽的外消旋化比游离氨基酸要快的观察结果相一致。另外,*N*-酰氨基酸的外消旋化由吖内酯(唑啉酮)[251]和乙内酰脲的分子内形成和脱质子所促进[412]。二肽的外消旋化受到邻位基团以

及二酮哌嗪形成的影响[413]。乙内酰脲在外消旋化过程中的作用以及氨基酸及其衍生物通过过渡金属离子而对外消旋化造成的去稳定化已在 7.2.4 节中讨论。

在肽的合成(通过二环己基碳二亚胺活化的偶合)过程中主要采用加入弱酸(例如,1-羟基苯并三唑)的方法抑制外消旋化,弱酸可以抑制从氨基酸中间体的 α-碳原子上脱去质子,而且还有其他的作用[407]。

在立体选择性合成的进程中,外消旋化避免受到热力学和动力学两者的控制。对于不失去立体化学完整性的氨基酸烷基化策略用通过在 α-碳原子上(*S*)-脯氨酸的亲核取代反应来阐述。脯氨酸和新戊醛(仅一种非对映异构体)的 *N*,*O*-缩醛 **192** 的形成在热力学控制条件下发生,而随后的缩醛烯醇化物(例如,用 CH_3I)的烷基化在水解之后,在动力学控制下,获得对映纯的(*S*)-2-甲基脯氨酸[由引入的手性中心控制;方程(7.32)][414]。

(S)-脯氨酸 —(新戊醛,热力学控制)→ 192 —LDA→ 烯醇锂(OLi) —(CH_3I,动力学控制)→ 甲基化缩醛 → *S*-2-甲基脯氨酸　　(7.32)

这里提醒读者,氨基酸的外消旋化与以 conglomerate 结晶的衍生物的优先结晶的结合,引起高效率的不对称转化(7.2.4 节)。简化其外消旋化的努力导致很大范围的氨基酸(被研究过的 17 种氨基酸中就有 15 种)在醛,如水杨醛的存在下,在醋酸溶液中加热 1 h(80～100℃)大量地外消旋化[369]。就这种外消旋化提出的机理涉及亚胺(Schiff 碱),从质子化的亚胺的 α-碳原子上脱去质子,产生一个稳定的两性离子[方程(7.33)]。

R—CH(NH₂)—CO₂H ⇌(PhCH=O / H₂O) R—CH(N=CHPh)—CO₂H ⇌(HOAc) R—CH(N⁺H=CHPh)—CO₂H OAc⁻ ⇌ R—C⁻(N⁺H=CHPh)—CO₂H + HOAc　　(7.33)

还观察到矿物质表面(硅或黏土)提高氨基酸发生辐射外消旋化的倾向

性[415~417]。与这样的物质接触的氨基酸的放射外消旋化被认为更近似于地质学样本(或者是地球上的,或者是宇宙中的)被照射(如通过宇宙射线)的条件。就氨基酸的生物起源或非生物起源而论,辐射外消旋化倾向于降低发现在陨星中的氨基酸是外消旋的意义[418]。

最后,我们考虑将氨基酸外消旋化应用于化石样本的年代追溯。Abelson[419]主张,蛋白质随时间的分解可能会提供测定年代的方法。在注意到在化石壳和骨头中的氨基酸样品被明显地外消旋化后,便发展起一种基于对映体组成测量的方法[420]。该测定年代的方法(经常被称作氨基地层学)基于下面几点假设:①在大多数活体细胞(细菌除外)中的氨基酸生物合成中产生具有 L-构型的物质。在个体死亡后,便停止了氨基酸的补充和由于外消旋化造成 D-对映体增加量的积累。②外消旋化速率由一级动力学控制。③外消旋化速度取决于氨基酸被储藏的环境条件,主要的变量(pH、束缚和自由金属以及表面)是样品的平均温度 t_0(被称作成岩温度)。该方法的使用要求对个别氨基酸(在实验室中)的 k_1 和 K 值进行测定,以及通过在其中可以发现某一已知氨基酸样品(例如,^{14}C 测定年代)的环境的独立方法进行校正。像 $10^5 \sim 10^6$ 这样年代久远的样品就可以用这种方法追溯年代,这是对用其他的年代追溯方法容易进行的样品的一种时间范围补充的方法,例如,^{14}C 年代追溯法,如果使用活化分析方法,它只能用于 $(30 \sim 70) \times 10^3$ 年的范围。该方法的无数实例、推测评价以及缺陷描述均已在 Williams 和 Smith[370]的详尽综述中给出,也可参阅 Sykes[421]和 Mayer[422,423]。

氨基酸年代追溯方法甚至可用于活着的人类(如果他们的年龄没有被小心记载,或许会使用该方法),只要这种分析是对取自新陈代谢的惰性组织(如牙齿瓷釉或目镜)的样品进行的。这种分析方法着眼于天冬氨酸的对映体组成,它是最快的外消旋化的氨基酸之一[406]。

参考文献

[1] Pasteur, L. *Ann. Chim. Phys.* **1848**, *24*, [3] 442.

[2] Kauffman, G. B. and Myers, R. D. *J. Chem. Educ.* **1975**, *52*, 777.

[3] Piutti, A. *C. R. Hebd. Séances Acad. Sci.* **1886**, *103*, 134.

[4] Jacques, J., Collet, A., and Wilen, S. H. *Enantiomers, Racemates and Resolutions*, Wiley, New York, 1981.

[5] Kaneko, T., Izumi, Y., Chibata, I., and Itoh, T., eds., *Synthetic Production and Utilization of Amino Acids*, Kodansha, Tokyo, and Wiley, New York.

[6] Jacques, J., Leclercq, M., and Brienne, M.-J. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 1727.

[7] Collet, A., Brienne, M.-J., and Jacques, J. *Chem. Rev.* **1980**, *80*, 215.

[8] Collet, A. *Enantiomer* **1999**, *4*, 153. See also Inagake, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1977**, *25*, 2497.

[9] Kuroda, R. and Mason, S. F. *J. Chem. Soc. Perkin 2*. **1981**, 167.

[10] Amiard, G. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1956**, 447.

[11] Velluz, L. and Amiard, G. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1953**, 903.

[12] Velluz, L., Amiard, G., and Joly, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1953**, 342.

[13] Gernez, D. *C. R. Acad Sci.* **1866**, *63*, 843.

[14] Duschinsky, R. *Chem. Ind.* (*London*) **1934**, 10. Wüest, H. M., ed., *Festschrift Emil Barell*, F. Reinhardt Verlag, Basel, Switzerland, 1936, p. 375.

[15] Marckwald, W. and Meth, R. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1905**, *38*, 801. Ault, A. in *Organic Syntheses, Coll. Vol. V*, Baumgarten, H. E., ed., Wiley, New York, 1973, p. 932.

[16] Nohira, H., Kai, M., Nohira, M., Nishikawa, J., Hoshiko, T., and Saigo, K. *Chem. Lett.* **1981**, 951.

[17] Brienne, M.-J., Collet, A., and Jacques, J. *Synthesis.* **1983**, 704.

[18] Jommi, G. and Teatini, A. *Chim. Ind* (*Milan*) **1962**, *44*, 29.

[19] Coquerel, G., Bouaziz, R., and Brienne, M.-J. *Chem. Lett.* **1988**, 1081.

[20] Yamada, S., Yamamoto, M., and Chibata, I. *J. Agric. Food Chem.* **1973**, *21*, 889.

[21] Kimoto, H., Saigo, K., Ohashi, Y., and Hasegawa, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 2189.

[22] Kondepudi, D. K., Kaufman, R. J., and Singh, N. *Science.* **1990**, *250*, 975.

[23] McBride, J. M. and Carter, R. L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 293.

[24] Anon. *Chem. Eng.* (*N. Y.*) **1965**, *72* (Nov. 8, 1965), 247.

[25] Trost, B. M. "Approaches for Asymmetric Synthesis as Directed Toward Natural Products," in Eliel, E. L. and Otsuka. S., eds., *Asymmetric Reactions and Processes in Chemistry*, ACS Symposium Series 185, American Chemical Society, Washington, DC, 1982, p. 3.

[26] Arai, K. *Yuki Gosei Kagaku Kyokoishi.* **1986**, *44*, 486.

[27] Eliel, E. *Stereochemistry of Carbon Compounds*, McGraw-Hill, New York, 1962.

[28] Mislow, K., Gust, D., Finocchiaro, P., and Boettcher, R. J. *Top. Curr. Chem.* **1974**, *47*, 1.

[29] Craig, D. P. and Mellor, D. P. *Top. Curr. Chem.* **1976**, *63*, 1.

[30] Johnson, C. A., Guenzi, A., and Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6240.

[31] Casarini, D., Lunazzi, L., Placucci, G., and Macciantelli, D. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4721.

[32] Inoue, Y. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 741.

[33] Khatri, C. A., Andreoloa, C., Peterson, N. C., and Green, M. M. Polymer Preprint, Polymer Division, American Chemical Society, Washington, DC, 1992.

[34] Bur, A. J. and Fetters, L. J. *Chem. Rev.* **1976**, *76*, 727.

[35] Havinga, E. *Biochim. Biophys. Acta.* **1954**, *13*, 171.

[36] Baker, W., Gilbert, B., and Ollis, W. D. *J. Chem. Soc.* **1952**, 1443.

[37] Newman, A. C. D. and Powell, H. M. *J. Chem. Soc.* **1952**, 3747.

[38] Wynberg, H. and Groen, M. B. *J. Am.. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5339.

[39] Wilson, K. R. and Pincock, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1474.

[40] Chandrasekhar, S. and Ravindranath, M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6207.

[41] Black, S. N., Williams, L. J., Davey, R. J., Moffat, F., Jones, R. V. H., McEwan, D. M., and Sadler, D. E. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 2677.

[42] Arai, K., Obara, Y., Takahashi, Y., and Takakuwa, Y. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 61 238 734*, Oct. 24, 1986; *Chem. Abstr.* **1987**, *106*, 1960,63x.

[43] Piselli, F. L. *Eur. Petent Appl.* EP 298 395, Jan. 11, 1989; *Chem. Abstr.* **1989**, *111*, 7085a.

[44] Sih, C. J. and Wu, S.-H. *Top. Stereochem.* **1989**, *19*, 63.

[45] Cecere, F., Galli, G., and Morisis, F. *FEBS Lett.* **1975**, *57*, 192.

[46] Olivieri, R., Fascetti, E., Angelini, L., and Degen, L. *Enzyme Microb. Technol.* **1979**, *1*, 201; *Biotechnol. Bioeng.* **1981**, *23*, 2173.

[47] Anon. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 80 104 890*, Aug. 11, 1980 (to Kanegafuchi Chemical Industry Co.); *Chem. Abstr.* **1980**, *93*, 236942e.

[48] Yokozeki, K., Nakamori, S., Eguchi, C., Yamada, K., and Mitsugi, K. *Agric. Biol. Chem.* **1987**, *51*, 355.

[49] Schurig, V. and Bürkle, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7573.

[50] Allenmark, S. G. *Chromatographic Enantioseparation: Methods and Applications*, 2nd ed., Ellis Horwood, Chichester, UK, 1991.

[51] Pasteur, L. *C. R. Acad. Sci.* **1853**, *37*, 162.

[52] Wilen, S. H. *Top. Stereochem.* **1971**, *6*, 107.

[53] Kai, Z. D., Kang, S. Y., Ke, M. J., Jin, Z., and Liang, H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 168.

[54] Rosan, A. M. *J. Chem. Educ.* **1989**, *66*, 608.

[55] Marckwald, W. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1896**, *29*, 42, 43.

[56] ten Hoeve, W. and Wynberg, H. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4508.

[57] Overby, L. R. and Ingersoll, A. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 2067.

[58] Ingersoll, A. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1925**, *47*, 1168.

[59] Wong, C.-H. and Wang, K.-T. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 3813.

[60] Saigo, K., Kubota, N., Takebayashi, S., and Hasegawa, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 931.

[61] Findlay, A. *The Phase Rule and Its Applications*, 9th ed., by Campbell, A. N. and Smith, N. O., Dover, New York, 1951, p. 409ff.

[62] Leclercq, M., Jacques, J., and Cohen-Adad, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1982**, I-388. See also Leclercq, M. and Jacques, J. *Nouv. J. Chim.* **1979**, *3*, 629.

[63] Pirkle, W. H. and Simmons, K. A. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2520.

[64] Woodward, R. B., Cava, M. P., Ollis, W. D., Hunger, A., Daeniker, H. V., and Schenker, K. *Tetrahedron*, **1963**, *19*, 247; see, in particular, the footnotes on p. 259.

[65] Newman, P. *Optical Resolution Procedures for Chemical Compounds*, Optical Resolution Information Center, Manhattan College, New York, Vols. 1, 2A, 2B, 3, and 4 (Parts 1 and 2), 1978～1993.

[66] Wilen, S. H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions*, Eliel, E. L., ed., University of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1971.

[67] Boyle, P. H. *Q. Rev. Chem. Soc.* **1971**, *25*, 323.

[68] Potapov, V. M. *Stereochemistry*, translated by A. Beknazarov, Mir, Moscow, 1979.

[69] Helmchen, G., Nill, G., Flockerzi, D., Schüle, W., and Youssef, M. S. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 62. Helmchen, G. and Nill, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 65.

[70] Sonnet, P. E. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3793; Sonnet, P. E., McGovern, T. P., and Cunningham, R. T. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4639.

[71] Vercesi, D. and Azzolina, O. *Farmaco Ed. Prat.* **1985**, *40*, 396; *Chem. Abstr.* **1986**, *105*, 114681q.
[72] Fizet, C. *Helv. Chem. Acta* **1986**, *69*, 404.
[73] Webster, F. X., Millar, J. G., and Silverstein, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4941.
[74] Wani, M. C., Nicholas, A. W., and Wall, M. E. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 2317.
[75] Levy, J. personal communication to SHW, 1977.
[76] Imhof, R., Kyburz, E., and Daly, J. J. *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 165.
[77] Rozwadowska, M. D. and Brossi, A. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3202.
[78] Yamada, M. and Okawa, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 2889.
[79] Allan, R. D. and Fong, J. *Aust. J. Chem.* **1986**, *39*, 855.
[80] Gal, G., Chemerda, J. M., Reinhold, D. F., and Purick, R. M. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 142.
[81] Baldwin, J. E., Adlington, R. M., Rawlings, B. J., and Jones, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 485.
[82] Tashiro, Y. and Aoki, S. *Eur. Patent Appl.*, EP 133 053, Feb. 13, 1985: *Chem. Abstr.* **1985**, *103*, 37734p.
[83] Nohira, H. and Ueda, K. *Eur. Patent Appl.* EP 65 867: *Chem. Abstr.* **1983**, *98*, 161164v.
[84] Viret, J., Patzelt, H., and Collet, A. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5865.
[85] Garnier-Suillerot, A., Albertini, J. P., Collet, A., Faury, L., Pastor, J.-M., and Tosi, L. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1981**, 2544.
[86] Vriesema, B. K., ten Hoeve, W., Wynberg, H., Kellogg, R. M., Boesten, W. H. J., Meijer, E. M., and Shoemaker, H. E. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2045.
[87] Chibata, I., Yamada, S., Hongo, C., and Yoshioka, R. *Eur. Par. Appl.* EP 75 318, Mar. 30, 1983: *Chem. Abstr.* **1983**, *99*, 105702.
[88] Yoshioka, R., Tohyama, M., Ohtsuki, O., Yamada, S., and Chibata, I. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 649.
[89] Bajgrowicz, J. A., Cossec, B., Pigiére, Ch., Jacquier, R., and Viallefont, P. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1789.
[90] Klyashchitskii, B. A. and Shvets, V. I. *Russ. Chem. Rev.* **1972**, *41*, 592; *Usp. Khim.* **1972**, *41*, 1315.
[91] Givens, R. S., Hrinczenko, B., Liu, J. H.-S., Matuszewski, B., and Tholen-Collison, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1779.
[92] Burns, C. J., Martin, C. A., and Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2826.
[93] Whitesell, J. K. and Reynolds, D. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3548.
[94] Corey, E. J., Hopkins, P. B., Kim, S., Yoo, S.-E., Nambiar, K. P., and Falck, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 7131.
[95] Smith A. B., III and Konopelski, J. P. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4094.
[96] Trost, B. M., Belletire, J. L., Godleski, S., McDougal, P. G., Balkovec, J. M., Baldwin, J. J., Christy, M. E., Ponticello, G. S., Varga, S. L., and Springer, J. P. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2370.
[97] Koreeda, M. and Yoshihara, M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 974.
[98] Canceill, J., Collet, A., Gabard, J., Gottarelli, G., and Spada, G. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**,

107, 1299.

[99] Desai, T., Fernandez-Mayoralas, A., Gigg, J., Gigg, R., and Payne, S. *Carbohydr. Res.* **1990**, *205*, 105.

[100] Desai, T., Fernandez-Mayoralas, A., Gigg, J., Gigg, R., Jaramillo, C., Payne, S., Penades, S., and Schnetz, N. "Preparation of Optically Active *myo*-Inositol Derivatives as Intermediates for the Synthesis of Inositol Phosphates," in Reitz, A. B., ed., *Inositol Phosphates and Derivatives: Synthesis, Biochemistry and Therapeutic Potential*, ACS Symposium Series 463, American Chemical Society, Washington DC, 1991, Chap. 6.

[101] Lauricella, R., Kéchayan, J., and Bodot, H. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1577.

[102] Corey, E. J., Danheiser, R. L., Chandrasekaran, S., Keck, G. E., Gopalan, B., Larsen, S. D., Sizer, P., and Gras, J.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 8034.

[103] Donaldson, R. E., Saddler, J. C., Byrn, S., McKenzie, A. T., and Fuchs, P. L. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2167.

[104] Whitesell, J. K., Minton, M. A., and Chen, K.-M. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2193.

[105] Saito, H., Nishimura, Y., Kondo, S., and Umezawa, H. *Chem. Lett.* **1987**, 799.

[106] Fessner, W.-D. and Prinzbach, H. *Tetrahedron*, **1986**, 1797.

[107] Arcamone, F., Bernardi, L., Patelli, B., and Di Marco, A. *Ger. Offen.* 2 604, 785, July 29, 1976; *Chem. Abstr.* **1976**, *85*, 142918.

[108] Si, Y., Zhou, J., and Huang, L. *Sci. Sin. Ser. B (Engl. Ed.)* **1987**, *30*, 297; *Chem. Abstr.* **1988**, *108*, 5775q.

[109] Tyson, R. *Chem. Ind. (London)* **1988**, 118.

[110] Enders, D., Fey, P., and Kipphardt, H. *Org. Synth.* **1987**, *65*, 173; *Organic Syntheses, Collective Volume VIII*, Freeman, J. P., ed., Wiley, New York, 1993, p. 26.

[111] Oare, D. A. and Heathcock, C. H. *Top. Stereochem.* **1989**, *19*, 227.

[112] Johnson, C. R. *Aldrichim. Acta.* **1985**, *18*, 3.

[113] (a) Eaton, P. E. and Leipzig, B. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2483. (b) Just, G., Luthe, C., and Potvin, P. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2285.

[114] Mangeney, P., Alexakis, A., and Normant, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2677.

[115] Paquette, L. A. and Doehner, R. F., Jr. *Org. Chem.* **1980**, *102*, 5016.

[116] Eschler, B. M., Haynes, R. K., Kremmydas, S., and Ridley, D. D. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 137.

[117] Bortolini, O., Di Furia, F., Licini, G., Modena, G., and Rossi, M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 6257.

[118] Fogassy, E., Lopata, A., Faigl, F., Darvis, F., Acs, M., and Toke, L. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *24*, 647.

[119] Ingersoll, A. W., Babcock, S. H., and Burns, F. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 411.

[120] Leclercq, M. and Jacques, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1975**, 2052.

[121] Collet, A., "Optical Resolution by Crystallization Methods," in Drstulovic, A. M., ed., *Chiral Separations by HPLC. Applications to Pharmaceutical Compounds*, Ellis Horwood, Chichester, UK, 1989, Chap. 4.

[122] Kanoh, S., Muramoto, H., Kobayashi, N., Motoi, M., and Suda, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*

1987, *60*, 3659.

[123] Shiraiwa, T., Tazoh, H., Sunami, M., Sado, Y., and Kurokawa, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 3985.

[124] Gould, R. O. and Walkinshaw, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7840.

[125] Fogassy, E., Faigl, F., Ács, M., and Grofcsik, A. *J. Chem. Res. Synop.* **1981**, 346; *Miniprint*, 3981.

[126] Arnold, W., Daly, J. J., Imhof, R., and Kyburz, E. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 343.

[127] Schwab, J. M. and Lin, D. C. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6046.

[128] Snatzke, G. and Meese, C. O. *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 81.

[129] Pope, W. J. and Peachey, S. J. *J. Chem. Soc.* **1899**, *75*, 1066.

[130] Mofaddel, N. and Bouaziz, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1991**, 773.

[131] Fogassy, E., Lopata, A., Faigl, F., Darvas, F., Acs, M., and Toke, L. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 647.

[132] Simon, K., Kozsda, E., Bocskei, Z., Faigl, F., Fogassy, E., and Reek, G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*? **1990**, 1395.

[133] Bailey, M. E. and Hass, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 1969.

[134] Hass, H. B. U.S. Patent 2,388,688, Nov. 13, 1945; *Chem. Abstr.* **1946**, *40*, 1538.

[135] Fritz-Langhals, E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 753.

[136] Cope, A. C., Ganellin, C. R., and Johnson, H. W., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3191.

[137] Cope, A. C., Ganellin, C. R., Johnson, H. W., Jr., Van Auken, T. V., and Winkler, J. J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3276.

[138] Hulshof, L. A., McKervey, M. A., and Wynberg, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 3906.

[139] Lazzaroni, R., Uccelo-Barretta, G., Pini, D., Pucci, S., and Salvadori, P. *J. Chem. Res. Synop.* **1983**, 286.

[140] Alcock, N. W., Brown, J. M., and Hulmes, D. I. *Tetrahedron: Asymmetry.* **1993**, *4*, 743.

[141] Block, P., Jr. and Newman, M. S. *Org. Synth.* **1968**, *48*, 120; *Organic Synthesis, Collective Volume V*, Baumgarten, H. E., ed., Wiley, New York, 1973, p. 1031.

[142] Newman, M. S. and Lutz, W. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2469. Newman, M. S., Lutz, W. B., and Lednicer, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 3420.

[143] Wynberg, H. and Lammertsma, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7913.

[144] Schlenk, W., Jr. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1965**, *4*, 139.

[145] Cram, D. J. *Science.* **1983**, *219*, 1177.

[146] Weber, E., ed., *Top Curr. Chem.* **1987**, *140* (Molecular Inclusion and Molecular Recognition-Clathrates I) Springer, Berlin.

[147] Arad-Yellin, R., Green, B. S., Knossow, M., and Tsoucaris, G. "Enantiomeric Selectivity of Host Lattices," in Atwood, J. L., Davies, J. E. D., and MacNicol, D. D., eds., *Inclusion Compounds*, Vol. 3, Academic, London, 1984, Chap. 9.

[148] Worsch, D. and Vogtle, F. *Top. Curr. Chem.* **1987**, *140*, 21.

[149] Toda, F. *Top. Curr. Chem.* **1987**, *140*, 43.

[150] Tsoucaris, G. "Clathrates," in Desiraju, G. R., ed., *Organic Solid State Chemistry*, Elsevier, Amsterdam, The Netherlands, 1987, Chap. 7.

[151] Stoddart, J. F. *Top. Stereochem*. **1987**, *17*, 207.

[152] Peacock, S. C. and Cram, D. J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun*. **1976**, 282.

[153] Lingenfelter, D. S., Helgeson, R. C., and Cram, D. J. *J. Org. Chem*. **1981**, *46*, 393.

[154] Cramer, F. and Dietsche, W. *Chem. Ber*. **1959**, *92*, 378.

[155] Cramer, F. and Hettler, H. *Naturwissenschaften*. **1967**, *54*, 625.

[156] Benschop, H. P. and Ven den Berg, G. R. *J. Chem. Soc. D* **1970**, 1431.

[157] Addadi, L., Berkovitch-Yellin, Z., Weissbuch, I., van Mil, J., Shimon, L. J. W., Lahav, M., and Leiserowitz, L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*. **1985**, *24*, 466.

[158] Schlenk, W., Jr. *Experientia*. **1952**, *8*, 337.

[159] Asselineau, C. and Asselineau, J. *Ann. Chem. (Paris)* **1964**, *9*, 461.

[160] Tam, W., Eaton, D. F., Calabrese, J. C., Williams, I. D., Wang, Y., and Anderson, A. G. *Chem. Mat*. **1989**, *1*, 128.

[161] Gnaim, J. M., Green, B. S., Arad-Yellin, R., and Keehn, P. M. *J. Org. Chem*. **1991**, *56*, 4525.

[162] Arad-Yellin, R., Green, B. S., Knossow, M., and Tsoucaris, G. *J. Am. Chem. Soc*. **1983**, *105*, 4561.

[163] Gerdil, R. and Allemand, J. *Helv. Chim. Acta*. **1980**, *63*, 1750.

[164] Toda, F., Tanaka, K., and Ueda, H. *Tetrahedron Lett*. **1981**, *22*, 4669.

[165] Toda, F., Tanaka, K., Ueda, H., and Oshima, T. *J. Chem. Soc. Chem. Commun*. **1983**, 743.

[166] Wilen, S. H. and Qi, J. Z. 4th Chemical Congress of North America and 202nd ACS National Meeting, New York, August 25,1991, Abstract ORGN 41.

[167] Toda, F., and Tanaka, K., *Tetrahedron Lett*. **1988**, *29*, 551.

[168] Miyata, M., Shibakami, M., and Takemoto, K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun*. **1988**, 655.

[169] Toda, F., Tanaka, K., Ootani, M., Hayashi, A., Miyahara, I., and Hirotsu, K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun*. **1993**, 1413.

[170] Lucas, H. J. and Gould, C. W., Jr. *J. Am. Chem. Soc*. **1942**, *64*, 601.

[171] Pavlis, R. R., Skell, P. S., Lewis, D. C., and Shea, K. J. *J. Am. Chem. Soc*. **1973**, *95*, 6735.

[172] Pavlis, R. R. and Skell, P. S. *J. Org. Chem*. **1983**, *48*, 1901.

[173] Cristol, S. J. *J. Am. Chem. Soc*. **1949**, *71*, 1894.

[174] Still, W. C., Kahn, M., and Mitra, A. *J. Org. Chem*. **1978**, *43*, 2923.

[175] Comber, R. N. and Brouillette, W. J. *J. Org. Chem*. **1987**, *52*, 2311.

[176] Gal, J. "Indirect Chromatographic Methods for Resolution of Drug Enantiomers—Synthesis and Separation of Diastereomeric Derivatives," in Wainer, I. W. and Drayer, D. E., eds., *Drug Stereochemistry. Analytical Methods and Pharmacology*, Marcel Dekker, New York, 1988, Chap. 4. See also, Gal, J. "Indirect Methods for the Chromatographic Resolution of Drug Enantiomers: Synthesis and Separation of Diastereomeric Derivatives," in Wainer, I. W., ed., *Drug Stereochemistry. Analytical Methods and Pharmacology*, 2nd ed., Marcel Dekker, New York, 1993, Chap. 4.

[177] Lindner, W. "Indirect Separation of Enantiomers by Liquid Chromatography," in Zeif, M. and Crane, L. J., eds., *Chromatographic Chiral Separations*, Marcel Dekker, New York, 1988, Chap. 4.

[178] Ahnoff, M. and Einarsson, S. "Chiral Derviatization," in Lough, W. J., ed., *Chiral Liquid Chromatography*, Blackie, Glasgow, UK, 1989, Chap. 4.
[179] Davankow, V. A. Zolotarev, Y. A., and Kurganov, A. A. *J. Liq. Chromatogr*. **1979**, *2*, 119.
[180] Pirkle, W. H. and Hamper, B. C. "The Direct Preparative Resolution of Enantiomers by Liquid Chromatography on Chiral Stationary Phases," in Bidlingmeyer, B. A., ed., *Preparative Liquid Chromatography*, Elsevier, Amsterdam, The Netherlands, 1987, p. 235.
[181] Zief, M. "Preparative Enantiomeric Separation," in Zief, M. and Crane, L. J., eds., *Chromatographic Chiral Separations*, Marcel Dekker, New York, 1988, Chap. 13.
[182] Taylor, D. R. "Future Trends and Requirements," in Lough, W. J., ed., *Chiral Liquid Chromatography*, Blackie, Glasgow, UK, 1989, p. 287.
[183] Francotte, E. and Junker-Buchheit, A. *J. Chromatogr*. **1992**, *576*, 1.
[184] Prelog, V. and Wieland, P. *Helv. Chim. Acta*. **1944**, *27*, 1127.
[185] Hess, H., Burger, G., and Musso, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*. **1978**, *17*, 612.
[186] Konrad, G. and Musso, H. *Liebigs Ann. Chem*. **1986**, 1956.
[187] Pirkle, W. H. and House, D. W. *J. Org. Chem*. **1979**, *44*, 1957.
[188] Pirkle, W. H. and Finn, J. M. *J. Org. Chem*. **1981**, *46*, 2935.
[189] Pirkle, W. H. and Welch, C. J. *J. Org. Chem*. **1984**, *49*, 138.
[190] Pirkle, W. H., Finn, J. M., Hamper, B. C., Schreiner, J., and Pribish, J. R. "A Useful and Conveniently Accessible Chiral Stationary Phase for the Liquid Chromatographic Separation of Enantiomers," in Eliel, E. L. and Otsuka, S., eds., *Asymmetric Reactions and Processes in Chemistry*, ACS Symposium Series 185, American Chemical Society, Washington, DC, 1982, p. 245.
[191] Pirkle, W. H. and Finn, J. M. *J. Org. Chem*. **1982**, *47*, 4037.
[192] Pirkle, W. H., Tsipouras, A., and Sowin, T. J. *J. Chromatogr*. **1985**, *319*, 392.
[193] Pirkle, W. H. "New Developments in Chiral Stationary Phases for HPLC," *11th International Symposium on Column Liquid Chromatography*, Amsterdam, The Netherlands, 1987, cited in ref. 182.
[194] Pirkle, W. H., Deming, K. C., and Burke III. J. A. *Chirality*. **1991**, *3*, 183.
[195] Hayes, K. S., Nagumo, M., Blount, J. F., and Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc*. **1980**, *102*, 2773.
[196] Roussel, C. and Chemlal, A. *New J. Chem*. **1988**, *12*, 947.
[197] Agranat, I., Suissa, M. R., Cohen, S., Isaksson, R., Sandstrom, J., Dale, J., and Grace, D. J. *Chem. Soc. Chem. Commun*. **1987**, 381.
[198] Okamoto, Y., Aburatani, R., Kaida, Y., and Hatada, K. *Chem. Lett*. **1988**, 1125.
[199] Biali, S. E., Kahr, B., Okamoto, Y., Aburatani, R., and Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc*. **1988**, *110*, 1917.
[200] Ichida, A. and Shibata, T. "Cellulose Derivatives as Stationary Chiral Phases," in Zeif, M. and Crane, L. J., eds., *Chromatographic Chiral Separations*, Marcel Dekker, New York, 1988, Chap. 9.
[201] Johns, D. M. "Binding to Cellulose Derivatives," in Lough, W. J., ed., *Chiral Liquid Chromatography*, Blackie, Glasgow, UK, 1989, p. 166.
[202] Francotte, E., Lang, R. W., and Winkler, T. *Chirality* **1991**, *3*, 177.
[203] Blaschke, G. *J. Liq. Chromatogr*. **1986**, *9*, 341.
[204] Seebach, D., Gysel, U., and Kinkel, J. N. *Chimia*. **1991**, *45*, 114.

[205] Okamoto, Y., Yashima, E., Hatada, K., and Mislow, K. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 557.
[206] Okamoto, Y. and Hatada, K. "Optically Active Poly(Trophenylmethyl Methacrylate) as a Chiral Stationary Phase," in Zief, M. and Crane, L. J., eds., *Chromatogrophic Chiral Separations*, Marcel Dekker, New York, 1988, Chap. 8.
[207] Yuki. H., Okamoto, Y., and Okamoto, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6356.
[208] Mason, S. F. *Molecular Optical Activity and the Chiral Discriminations*, Cambridge University Press, Cambridge, UK, 1982.
[209] Mislow, K. "Stereoisomerism," in Florkin, M. and Stotz, E. H., eds., *Comprehensive Biochemistry*, Vol. 1, Elsevier, Amsterdam, The Netherlands, p. 223.
[210] Reider, P. J., Davis, P., Hughes, D. L., and Grabowski, E. J. J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 955.
[211] Toda, F. and Tanaka, K. *Chem. Lett.* **1983**, 661.
[212] Tanaka, K. and Toda, F. *Nippon Kagaku Kaishi.* **1987**, *3*, 456; *Chem. Abstr.* **1987**, *107*, 197525g.
[213] Clark, J. C., Phillipps, G. H., Steer, M. R., Stephenson, L., and Cooksey, A. R. *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1976**, 471.
[214] Clark, J. C., Phillipps, G. H., and Steer, M. R. *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1976**, 475.
[215] Shiraiwa, T., Chatani, T., Matushita, T., and Kurokawa, H. *Technol. Rep. Kansai Univ.* **1985**, *26*, 103: *Chem. Abstr.* **1986**, *104*, 149365w.
[216] Shiraiwa, T., Sakata, S., and Kurokawa, H. *Chem. Express.* **1988**, *3*, 415; *Chem. Abstr.* **1989**, *110*, 95749c.
[217] Numata, Y., Okawa, H., and Kida, S. *Chem. Lett.* **1979**, 293.
[218] Openshaw, H. T. and Whittaker, N. *J. Chem. Soc.* **1963**, 1461.
[219] Oppolzer, W. *Tetrahedron.* **1987**, *43*, 1969.
[220] Duhamel, L. and Launay, J.-C. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4209.
[221] Hogeveen, H. and Zwart, L. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 105.
[222] Duhamel, L. and Plaquevent, J.-C. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1982**, II-69, II-75.
[223] Duhamel, L. C. R. *Séances Acad. Sci. Ser. C* **1976**, *282*, 125.
[224] Matsushita, H., Tsujino, Y., Noguchi, M., Saburi, M., and Yoshikawa, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1978**, *51*, 862.
[225] Pirkle, W. H. and Reno, D. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7189.
[226] Pirkle, W. H. and Pochapsky, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5975.
[227] Huckel, W., Mentzel, R., Brinkmann, W., and Goth, E. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1925**, *441*, 1. Seyer, W. F. and Walker, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 2125.
[228] Kaupp, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 728.
[229] Eliel, E. L. and Biros, F. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3334.
[230] Pritchard, I. G. and Vollmer, R. L. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 1545.
[231] Bosnich, B. and Harrowfield, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 3425.
[232] Uneyama, K., Makio, S., and Nanbu, H. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 872.
[233] Sheehan J. C. and Whitney, J. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3863.
[234] Dummel, R. J. and Kun, E. *J. Biol. Chem.* **1969**, *244*, 2966.
[235] Sharpless, K. B., Chong, A. O., and Scott, J. A. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1252.

[236] Still, W. C., Hauck, P., and Kempf, D. *Tetrahedron Lett*. **1987**, *28*, 2817.
[237] Baldwin, J. E. and Black, K. A. *J. Am. Chem. Soc*. **1984**, *106*, 1029.
[238] Henkel, J. G. and Spector, J. H. *J. Org. Chem*. **1983**, *48*, 3657.
[239] Denmark, S. E. and Almstead, N. G. *J. Am. Chem. Soc*. **1991**, *113*, 8089.
[240] Elliott, M. L., Urban, F. J., and Bordner, J. *J. Org. Chem*. **1985**, *50*, 1752.
[241] Krapcho, A. P. and Dundulis, E. A. *J. Org. Chem*. **1980**, *45*, 3236.
[242] Whitesell, J. K. Minton, M. A., and Chen, K.-M. *J. Org. Chem*. **1988**, *53*, 5383.
[243] Brown, H. C. and Zweifel, G. *J. Org. Chem*. **1962**, *27*, 4708.
[244] Eliel, E. L. and Brett, T. J. *J. Org. Chem*. **1963**, *28*, 1923.
[245] Aoyama, Y., Tanaka, Y., and Sugahara, S. *J. Am. Chem. Soc*. **1989**, *111*, 5397.
[246] Snatzke, G., Wynberg, H., Feringa, B., Marsman, B. G., Greydanus, B., and Pluim, H. *J. Org. Chem*. **1980**, *45*, 4094.
[247] Pluim, H. and Wynberg, H. *Tetrahedron Lett*. **1979**, 1251.
[248] Bucciarelli, M., Forni, A., Marcacciolil, S., Moretti, I., and Torre, G. *Tetrahedron*. **1983**, *39*, 187.
[249] Rossiter, B. E. and Sharpless, K. B. *J. Org. Chem*. **1984**, *49*, 3707.
[250] Ács, M., Pokol, G., Faig, F., and Fogassy, E. *J. Thermal Anal*. **1988**, *33*, 1241.
[251] Fryzuk, M. D. and Bosnich, B. *J. Am. Chem. Soc*. **1978**, *100*, 5491.
[252] Cervinka, O., Fabryova, A., and Sablukova, I. *Collect. Czech. Chem. Commun*. **1986**, *51*, 401.
[253] Bir, G. and Kaufmann, D. *Tetrahedron Lett*. **1987**, *28*, 777.
[254] Gutzwiller, J., Buchschacher, P., and Furst, A. *Synthesis*. **1977**, 167.
[255] Hengartner, U., Valentine, D., Jr., Johnson, K. K., Larcscheid, M. E., Pigott, F., Scheidl, F., Scott, J. W., Sun, R. C., Townsend, J. M., and Williams, T. H. *J. Org. Chem*. **1979**, *44*, 3741.
[256] Kikukawa, T., Iizuka, Y., Sugimura, T., Harada, T., and Tai, A. *Chem. Lett*. **1987**, 1267.
[257] Gabard, J. and Collet, A. *Nouv. J. Chim*. **1986**, *10*, 685.
[258] Smrčina, M., Lorenc, M., Hanuš, V., Sedmera, P., and Kočovsky, P. *J. Org. Chem*. **1992**, *57*, 1917.
[259] Hanotier-Bridoux, M., Hanotier, J., and De Radzitzky, P. *Nature* (London) **1967**, *215*, 502.
[260] Fleming, I. and Ghosh, S. K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun*. **1994**, 99.
[261] Vigneron, J. P., Dhaenens, M., and Horeau, A. *Tetrahedron* **1973**, *29*, 1055.
[262] Kagan, H. B. and Fiaud, J. C. *Top. Stereochem*. **1988**, *18*, 249.
[263] Brown, H. C. and Joshi, N. N. *J. Org. Chem*. **1988**, *53*, 4059.
[264] Brown, H. C., Jadhav, P. K., and Desai, M. C. *J. Org. Chem*. **1982**, *47*, 4583.
[265] Brown, H. C. and Singaram, B. *J. Org. Chem*. **1984**, *49*, 945.
[266] Jadhav, P. K., Vara Prasad, J. V. N., and Brown, H. C. *J. Org. Chem*. **1985**, *50*, 3203.
[267] Briaucourt, P. and Horeau, A. C. R. *Seances Acad. Sci. Ser. C* **1979**, *289*, 49.
[268] Morrison, J. D. and Mosher, H. S. *Asymmetric Organic Reactions*, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, NJ, 1971; American Chemical Society, Washington, DC, corrected reprint, 1976.
[269] Schoofs, A. R. and Guette, J.-P. "Competitive Reaction Methods for the Determination of Maximum Specific Rotations," in Morrison, J. D., ed., *Asymmetric Synthesis*, Vol. 1, Academic Press, New

York, 1983, Chap. 3.

[270] Newman, P., Rutkin, P., and Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 465.

[271] Farina, M. *Top. Stereochem.* **1987**, *17*, 1.

[272] Marckwald, W. and McKenzie, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1899**, *32*, 2130.

[273] Martin, V. S., Woodard, S. S., Katsuki, T., Yamada, Y., Ikeda, M., and Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6237.

[274] Discordia, R. P. and Dittmer, D. C. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1414.

[275] Schreiber, S. L., Schreiber, T. S., and Smith, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1525.

[276] Chinchilla, R., Nájera, C., Yus, M., and Heumann, A. *Tetrahedron: Asymmetry.* **1990**, *1*, 851.

[277] Halpern, B. and Westley, J. W. *Aust. J. Chem.* **1966**, *19*, 1533.

[278] Jermyn, M. A. *Aust. J. Chem.* **1967**, *20*, 2283.

[279] Bell, K. H. *Aust. J. Chem.* **1979**, *32*, 65.

[280] Franck, A. and Rüchardt, C. *Chem. Lett.* **1984**, 1431.

[281] Salz, U. and Rüchardt, C. *Chem. Ber.* **1994**, *117*, 3457; see also Rüchardt, C., Gartner, H., and Salz, U. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 162.

[282] Ellis, M. K., Golding, B. T., and Watson, W. P. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 1600.

[283] Wiesner, K., Jay, E. W. K., Tsai, T. Y. R., Demerson, C., Jay, L., Kanno, T., Krepinsky, J., Vilim, A., and Wu, C. S. *Can. J. Chem.* **1972**, *50*, 1925.

[284] Hiraki, Y. and Tai, A. *Chem. Lett.* **1982**, 341.

[285] Huber, U. A. and Dreiding, A. S. *Helv. Chem. Acta.* **1970**, *53*, 495.

[286] Mori, A. and Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5444.

[287] Hua, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3835.

[288] Cinquini, M., Colonna, S., and Cozzi, F. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1988, 247.

[289] Patterson, L., McClure, C. K., and Schumann, R. C. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1293.

[290] Wegener, B., Hansen, M., and Winterfeldt, E. *Tetrahedron: Asymmetry.* **1993**, *4*, 345.

[291] Brown, H. C., Ayyangar, N. R., and Zweifel, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 397.

[292] Masamune, S., Kim, B., Petersen, J. S., Sato, T., Veenstra, S. J., and Imai, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4549.

[293] Johnson, C. R. and Meanwell, N. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7667.

[294] Whitesell, J. K. and Carpenter, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2839.

[295] Brown, J. M. *Chem. Ind London.* **1988**, 612.

[296] Brown, J. M. *Chem. Br.* **1989**, *25*, 276.

[297] Finn, M. G. and Sharpless, K. B. "On the Mechanism of Asymmetric Epoxidation with Titanium-Tartrate Catalysts," Morrison, J. D., ed., *Asymmetric Synthesis*, Vol. 5, Academic Press, New York, 1985, Chap. 8.

[298] Rossiter, B. E. "Synthetic Aspects and Applications of Asymmetric Epoxidation" in Morrison, J. D., ed., *Asymmetric Synthesis*, Vol. 5, Academic Press, New York, 1985, Chap. 7.

[299] Gao, Y., Hanson, R. M., Klunder, J. M., Ko, S. Y., Masamune, H., and Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765.

[300] Carlier, P. R., Mungall, W. S., Schröder, G., and Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2978.

[301] Miyano, S., Lu, L. D.-L., Viti, S. M., and Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4350.
[302] Kobayashi, Y., Kusakabe, M., Kitano, Y., and Sato, F. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1586.
[303] Phillips, M. L., Berry, D. M., and Panetta, J. A. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4047.
[304] Brown, J. M. and Cutting, I. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 578.
[305] Kitamura, M., Kasahara, I., Manabe, K., Noyori, R., and Takaya, H. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 708.
[306] Kitamura, M., Manabe, K., Noyori, R., and Takaya, H. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4719.
[307] James, B. R. and Young, C. G. *J. Organomet. Chem.* **1985**. *285*, 321.
[308] Hayashi, T., Yamamoto, A., and Ito, Y. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 1090.
[309] Meurling, L. *Chem. Scr.* **1974**, *6*, 92.
[310] Mazaleyrat, J. P. and Welvart, Z. *Nouv. J. Chim.* **1983**, *7*, 491.
[311] Sépulchre, M., Spassky, N., and Sigwalt, P. *Macromolecules.* **1972**, *5*, 92.
[312] Spassky, N., Leborgne, A., and Sépulchre, M. *Pure Appl. Chem.* **1981**, *53*, 1735.
[313] Leborgne, A., Spassky, N., and Sigwalt, P. *Polym. Bull.* (*Berlin*) **1979**, *1*, 825.
[314] Okamoto, Y., Suzuki, K., Kitayama, T., Yuki, H., Kageyama, H., Miki, K., Tanaka, N., and Kasai, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4618.
[315] Pasteur, L. *C. R. Acad Sci.* **1858**, *46*, 615.
[316] Pasteur, L. *Researches on the Molecular Asymmetry [sic] of Natural Orgcnic Products*, Alembic Club Reprint No. 14, W. F. Clay, Edinburgh, UK, 1860, p. 43.
[317] Chen, C.-S., Fujimoto, Y., Girdaukas, G., and Sith, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7294.
[318] Fülling, G. and Sith, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2845.
[319] Laumen, K., Breitgoff, D., and Schneider, M. P. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 1459.
[320] Wu, S.-H., Guo, Z.-W., and Sih, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1990.
[321] Jones, J. B. and Jakovac, I. J. *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 19.
[322] Prelog, V., Stojanac, Z., and Kovacević, A. *Helv. Chim. Acta.* **1982**, *65*, 377.
[323] Pollack, S. J., Jacobs, J. W., and Schultz, P. G. *Science.* **1986**, *234*, 1570.
[324] Tramontano, A., Janda, K. D., and Lerner, R. A. *Science.* **1986**, *234*, 1566.
[325] Schultz, P. G. *Acc. Chem. Res.* **1989**, *22*, 287.
[326] Schultz, P. G. and Lerner, R. A. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 391.
[327] Napper, A. D., Benkovic, S. J., Tramontano, A., and Lerner, R. A. *Science.* **1987**, *237*, 1041.
[328] Benkovic, S. J. personal communication to SHW. 1991.
[329] Janda, K. D., Benkovic, S. J., and Lerner, R. A. *Science.* **1989**, *244*, 437.
[330] Whitesides, G. M. and Wong, C.-H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 617.
[331] Wong, C.-H. *Science.* **1989**, *244*, 1145.
[332] Davies, H. G., Green, R. H., Kelly, D. R., and Roberts, S. N. *Biotransformations in Pre-parative Organic Chemistry*, Academic Press, San Diego, CA, 1989.
[333] Abramowicz, D. A., ed. *Biocatalysis*, Van Nostrand Reinhold, New York, 1990.
[334] Jones, J. B. and Beck, J. F. "Asymmetric Syntheses and Resolutions Using Enzymes," in Jones, J. B., Sih, C. J., and Perlman, D., eds., *Applications of Biochemical Systems in Organic Synthesis*, *Technique of Chemistry*, Vol. 10, Part 1, Wiley-Interscience, New York, 1976, Chap. 4.

[335] Fischli, A. "Chiral Building Blocks in Enantiomer Synthesis Using Enzymatic Transformations," in Scheffold, R., ed., *Modern Synthetic Methods*, Vol. 2, Salle and Sauerländer, Frankfurt, Germany, and Aarau, Switzerland, 1980.

[336] Svedas, V. and Galaev, I. U. *Usp. Khim*. **1983**, *52*, 2039; *Russ. Chem. Rev*. **1983**, *52*, 1184.

[337] Jones, J. B. "Enzymes as Chiral Catalysts," in Morrison, J. D., ed., *Asymmetric Synthesis*, Vol. 5, Academic Press, New York, Chap. 9.

[338] Verkhovskaya, M. A. and Yamskov, I. A. *Usp. Khim*. **1991**, 2250; *Russ. Chem Rev*. **1991**, *60*, 1163.

[339] Williams, R. M. and Hendrix, J. A. *Chem. Rev*. **1992**, *92*, 889.

[340] Roper, J. M. and Bauer, D. P. *Synthesis*. **1983**, 1041.

[341] Ohta, H., Miyamae, Y., and Kimura, Y. *Chem. Lett*. **1989**, 379.

[342] Zaks, A. and Klibanov, A. M. *Science*. **1984**, *224*, 1249.

[343] Klibanov, A. M. *CHEMTECH*. **1986**, *16*, 354.

[344] Klibanov, A. M. *Acc. Chem. Res*. **1990**, *23*, 114.

[345] Kirchner, G., Scollar, M. P., and Klibanov, A. M. *J. Am. Chem. Soc*. **1985**, *107*, 7072.

[346] Langrand, G., Baratti, J., Buono, G., and Triantaphylides, C. *Tetrahedron Lett*. **1986**, *27*, 29.

[347] Stokes, T. M. and Oehlschager, A. C. *Tetrahedron Lett*. **1987**, *28*, 2091.

[348] Belan, A., Bolte, J., Fauve, A., Gourcy, J. G., and Veschambre, H. *J. Org. Chem*. **1987**, *52*, 256.

[349] Degueil-Castaing, M., De Jeso, B., Drouillard, S., and Maillard, B. *Tetrahedron Lett*. **1987**, *28*, 953.

[350] Wang, Y.-F., Lalonde, J. J., Momongan, M., Bergbreiter, D. E., and Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc*. **1988**, *110*, 7200.

[351] Laumen, K. and Schneider, M. P. *J. Chem. Soc. Chem. Commun*. **1988**, 598.

[352] Inagaki, M., Kiratake, J., Nishioka, T., and Oda, J. *J. Org. Chem*. **1992**, *57*, 5643.

[353] Fujimoto, Y., Iwadate, H., and Ikekawa, N. *J. Chem. Soc. Chem. Commun*. **1985**, 1333.

[354] Ganey, M. V., Padykula, R. E., Berchtold, G. A., and Braun, A. G. *J. Org. Chem*. **1989**, *54*, 2787.

[355] Miyano, S., Kawahara, K., Inoue, Y., and Hashimoto, H. *Chem. Lett*. **1987**, 355.

[356] Kyba, E. P., Koga, K., Sousa, L. R., Siegel, M. G., and Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc*. **1973**, *95*, 2692.

[357] Cram, D. J. and Cram, J. M. *Acc. Chem. Res*. **1978**, *11*, 8.

[358] Helgeson, R. C., Timko, J. M., Moreau, P., Peacock, S. C., Mayer, J. M., and Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc*. **1974**, *96*, 6762.

[359] Goldberg, I. *J. Am. Chem. Soc*. **1977**, *99*, 6049.

[360] Kyba, E. P., Timko, J. M., Kaplan, L. J., de Jong, F., Gokel, G. W., and Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc*. **1978**, *100*, 4555.

[361] Behr, J.-P. and Lehn, J.-M. *J. Am. Chem. Soc*. **1973**, *95*, 6108.

[362] Newcomb, M., Helgeson, R. C., and Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc*. **1974**, *96*, 7367.

[363] Newcomb, M., Toner, J. L., Helgeson, R. C., and Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc*. **1979**, *101*, 4941.

[364] Thoma, A. P., Cimerman, Z., Fiedler, U., Bedeković, D., Güggi, M., Jordan, P., May, K., Pretsch, E., Prelog, V., and Simon, W. *Chimia*. **1975**, *29*, 344.
[365] Thoma, A. P., Pretsch, E., Horvai, G., and Simon, W., in Semenza, G., and Caforoli, E., eds., *Biochemistry of Membrane Transport* FEBS Symposium No. 42, Springer, Berlin, p. 116.
[366] Mislow, K. *Introduction to Stereochemistry*, Benjamin, New York, 1965.
[367] Lowry, T. M. *J. Chem. Soc*. **1899**, *75*, 211.
[368] Smith, G. G. and Sivakua, T. *J. Org. Chem*. **1983**, *48*, 627.
[369] Yamada, S., Hongo, C., Yoshioka, R., and Chibata, I. *J. Org. Chem*. **1983**, *48*, 843.
[370] Williams, K. M. and Smith, G. G. *Orig. Life*. **1977**, *8*, 91.
[371] Canceill, J., Collet, A., and Gottarelli, G. *J. Am. Chem. Soc*. **1984**, *106*, 5997.
[372] Huffman, J. W. and Wallace, R. H. *J. Am. Chem. Soc*. **1989**, *111*, 8691.
[373] Weber, L., Imiolczyk, I., Haufe, G., Rehorek, D., and Hennig, H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun*. **1992**, 301.
[374] Zawadzke, L. E. and Berg, J. M. *J. Am. Chem. Soc*. **1992**, *114*, 4002.
[375] Henderson, J. W. *Chem. Soc. Rev*. **1973**, *2*, 397.
[376] Westheimer, F. H. "Calculation of the Magnitude of Steric Effects," in Newman, M. S., ed., *Steric Effects in Organic Chemistry*, Wiley, New York, 1956, Chap. 12.
[377] Mislow, K., Glass, M. A. W., Hopps, H. B., Simon, E., and Wahl, G. H., Jr. *J. Am. Chem. Soc*. **1964**, *86*, 1710. Mislow, K., Graeve, R., Gordon, A. J., and Wahl, G. H., Jr. *J. Am. Chem. Soc*. **1964**, *86*, 1733.
[378] Martin, R. H. and Marchant, M. J. *Tetrahedron*. **1974**, *30*, 347.
[379] Martin, R. H. and Libert, V. *J. Chem. Res., Synop*. **1980**, 130; *Miniprint*. **1980**, 1940.
[380] Martin, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*. **1974**, *13*, 649.
[381] Paquette, L. *Acc. Chem. Res*. **1993**, *26*, 476.
[382] Ruxer, J.-M., Solladié, G., and Candau, S. *J. Chem. Res. Synop*. **1978**, 82.
[382a] Takano, S., Kijima, A., Sugihara, T., Satoh, S., and Ogasawara, K. *Chem. Lett*. **1989**, 87.
[383] Rayner, D. R., Gordon, A. J., and Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc*. **1968**, *90*, 4854.
[384] Forni, A. I., Moretti, I., Prosyanik, A. V., and Torre, G. *J. Chem. Soc. Chem. Commun*. **1981**, 588.
[385] Chan, K.-K., Cohen, N., De Noble, J. P., Specian, A. C., and Saucy, G. *J. Org. Chem*. **1976**, *41*, 3497.
[386] Roussel, C., Adjimi, M., Chemlal, A., and Djafri, A. *J. Org. Chem*. **1988**, *53*, 5076.
[387] Sutliff, T. M. S. Thesis, Ohio State University, 1966; cited in Newman, M. S., *An Advanced Organic Laboratory Course*, Macmillan, New York, 1972.
[388] Soffer, M. D. and Günay, G. E. *Tetrahedron Lett*. **1965**, 1355.
[389] Murahashi, S.-I., Yoshimura, N., Tsumiyama, T., and Kojima, T. *J. Am. Chem. Soc*. **1983**, *105*, 5002.
[390] Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc. Chem Commun*. **1988**, 31.
[391] March, J. *Advanced Organic Chemistry*, 4th ed., Wiley, New York, 1992.
[392] Murr, B. L. and Feller, L. W. *J. Am. Chem. Soc*. **1968**, *90*, 2966.
[393] Murr, B. L. and Santiago, C. *J. Am. Chem. Soc*. **1968**, *90*, 2964.

[394] Denney, D. B. and DiLeone, R. *J. Org. Chem*. **1961**, *26*, 984.

[395] Flowers, G. C. and Leffler, J. E. *J. Org. Chem*. **1989**, *54*, 3995.

[396] Greenberg, A., Molinaro, N., and Lang, M. *J. Org. Chem*. **1984**, *49*, 1127.

[397] Hargreaves, M. K. and Modarai, B. *J. Chem. Soc. C*. **1971**, 1013.

[398] Wilen, S. H., Bunding, K. A., Kascheres, C. M., and Wieder, M. J. *J. Am. Chem. Soc*. **1985**, *107*, 6997.

[399] Doyle, T. R. and Vogl, O. *J. Am. Chem. Soc*. **1989**, *111*, 8510.

[400] Guthrie, R. D. and Nicolas, E. C. *J. Am. Chem. Soc*. **1981**, *103*, 4637.

[401] Mills, A. K. and Smith, A. E. W. *Helv. Chim. Acta*. **1960**, *43*, 1915.

[402] Kenyon, G. L. and Hegeman, G. D. *Biochemistry*. **1970**, *9*, 4036.

[403] Fee, J. A., Hegeman, G. D., and Kenyon, G. L. *Biochemistry*. **1974**, *13*, 2528.

[404] Sharp, T. R., Hegeman, G. D., and Kenyon, G. L. *Biochemistry*. **1977**, *16*, 1123.

[405] Benoiton, N. L. "Quantitation and Sequence Dependence of Racemization in Peptide Synthesis," in Gross, E. and Meienhofer, J., eds., *The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology, Vol. 5, Special Methods in Peptide Synthesis*, Part B, Academic Press, New York, 1983, p. 217.

[406] Bada, J. L. "Racemization of Amino Acids," in Barrett, G. C., ed., *Chemistry and Biochemistry of Amino Acids*, Chapman and Hall, London, 1985, Chap. 13.

[407] Bodanszky, M. *Peptide Chemistry*, Springer, Berlin, 1988, Chap. 8.

[408] Smith, G. G., Khatib, A., and Reddy, G. S. *J. Am. Chem. Soc*. **1983**, *105*, 293.

[409] Dakin, H. D. *Am. Chem. J*. **1910**, *44*, 48.

[410] Robinson, R. *Outline of an Electrochemical (Electronic) Theory of the Course of Organic Reactions*, The Institute of Chemistry of Great Britain and Ireland, London, 1932.

[411] Neuberger, A. *Adv. Protein Chem*. **1948**, *4*, 297.

[412] Lazarus, R. A. *J. Org. Chem*. **1990**, *55*, 4755.

[413] Smith, G. G. and Baum, R. *J. Org. Chem*. **1987**, *52*, 2248.

[414] Seebach, D., Boes, M., Naef, R., and Schweizer, W. B. *J. Am. Chem. Soc*. **1983**, *105*, 5390.

[415] Bonner, W. A. and Lemmon, R. M. *Bioorg. Chem*. **1978**, *7*, 175.

[416] Bonner, W. A. and Lemmon, R. M. *Orig. Life Evol. Biosphere*, **1981**, *11*, 321.

[417] Bonner, W. A., Hall, H., Chow, G., Liang, Y., and Lemmon, R. M. *Orig. Life Evol. Biosphere*. **1985**, *15*, 103.

[418] Bonner, W. A. *Top. Stereochem*. **1988**, *18*, 1.

[419] Abelson, P. H. *Carnegie Inst. Wash. Yearb*. **1955**, *54*, 107.

[420] Hare, P. E. and Mitterer, R. M. *Carnegie Inst. Wash. Yearb*. **1967**, *67*, 205.

[421] Sykes, G. A. *Chem. Br*. **1988**, *24*, 235.

[422] Meyer, V. R. "Amino Acid Racemization. A Tool for Dating," in Ahuja, S., ed., *Chiral Separations by Liquid Chromatography*, ACS Symposium Series No. 471, American Chemical Society, Washington, DC, 1991, Chap. 13.

[423] Meyer, V. R. *CHEMTECH*. **1992**, *22*, 412.

第 8 章　异位配体与异位面：前立体异构现象与前手性

8.1　概述与术语

在立体选择合成中，人们通常感兴趣于这样一个事实：在特定的分子，如丙酸(图 8.1,**1**)中，可以用一个不同的基团，取代两个明显相同配体中的一个或另一个，从而使一个非立体源中心(这里是 C_α)转变成立体源中心。这样的配体被称之为“同态的”(homomorphic，来自希腊语：homos，意为同样的，morphe，意为形态的)[1a]；只有当与分子中的其余部分分割开后，它们才是完全相同的。因此，丙酸中 C_α 上的 H_A 被 OH 取代后，会产生(*S*)-乳酸的手性中心(图 8.1,**2**)，而 H_B 的类似取代则产生其对映体(*R*)-乳酸。因此，丙酸中的 C_α 中心就叫做“前手性中心”[2](还可参阅文献[3])。在这个中心上的 H_A 和 H_B 被称之为“异位配体”(heterotopic ligands，来自希腊语：heteros，不同；topos，位置，也可参阅 8.3 节)[1b,1c,4,5]。前手性轴与面和手性轴与面(参阅下文)的关联或许可用类似的方法来定义。

图 8.1　手性与前手性分子

取代是转换有机分子常用的方法之一，另一种是加成。乳酸中的手性中心(图 8.1,**2**)也可以通过丙酮酸(图 8.1,**3**)羰基上的氢化加成(如用硼氢化钠)而获得。得到的是(*S*)-还是(*R*)-乳酸，取决于氢化物加成到酮酸的哪一个面上。如图 8.1 所示，从丙酮酸的后面加成会得到(*S*)-乳酸 **2**，而从前面加成则得到(*R*)-乳酸。因此，丙酮酸中的羰基基团可以被认为是前手性的，并且呈现两个异位面。

虽然术语“前手性”被恰当地用来描述有关前手性中心、面、轴等[6]，但它也受到与手性定义同样的限制。我们已经看到，在如烯烃的顺-反异构体和环烷烃的某些顺-反异构体分子中虽无手性，但依然可以表现出立体化学差异。因此，(*Z*)-和(*E*)-1,2-二氯乙烯(图 8.2,**4**、**5**)是非手性的非对映异构体，如顺式-和反式-1,3-二溴环丁烷(图 8.2,**6**、**7**)也是如此。因此，正如不宜将立体异构现象只与手性元素

的存在相联系一样(参阅第 3 章),前手性的概念需要推广至前立体异构现象中的一种[1a]。以氯乙烯(图 8.2,**8**)和溴环丁烷(图 8.2,**9**)为例;这些分子显示前立体异构现象,因为化合物 **8** 中同态原子 H_A 和 H_B 被氯取代时分别生成非手性的立体异构体 **5** 和 **4**。相似地,**9** 中的 H_A 和 H_B 分别被溴取代后生成非对映异构体 **6** 和 **7**。因此,**9** 的 C(3)上有一前立体源(而不是前手性)中心(前立体异构中心),**8** 可以被说成是具有一条与其双键轴重合的前立体源轴(前立体异构轴)。**8** 和 **9** 中的 H_A 和 H_B 是异位的。

4, *Z*　　**5**, *E*　　**6**, 顺式　　**7**, 反式　　**8**　　**9**

图 8.2　立体源与前立体源元素

前手性轴(在丙二烯烃 **10** 中,由 Cl 取代 H_A 后变为手性丙二烯烃 **11**)和前手性面(对环芳烷 **12** 通过用 CO_2H 取代 H_A 后,转变为手性结构 **13**)的情形示于图 8.3(也可参阅第 13 章)。

X = H_A　**10**
X = Cl　**11**

X = H_A　**12**
X = CO_2H　**13**

图 8.3　手性和前手性的轴与面

8.2　意义与历史

呈现在我们面前的前立体异构现象这一主题,最重要的特点在于,它提供了辨别异位配体与异位面的可能性。在 Mislow 和 Raban[4] 的开拓性文章中首次报道了在适当的情况下,通过 NMR 波谱法可以阐述异位配体的概念及区分它们的可能性。可用化学、生物化学(如立体选择合成,包括在酶作用下的转化)或光谱(最为显著的是 NMR 波谱法)的方法来区别异位配体或异位面。在详尽地讨论本主题之前,我们向阐述这个概念的实用性提出一个挑战:在柠檬酸(图 8.4,**14**)中,能否通过 NMR 波谱或凭借柠檬酸的酶促脱水转变为顺式-乌头酸(图 8.4,**15**)来区分四个亚甲基氢原子 H_A、H_B、H_C 和 H_D,或两者均可? 一旦理解了前立体异构现象的概念,这个问题将很容易回答:所有的氢原子通过适当的酶促反应都可以被区

分，H_A 和 H_B（以及 H_C 和 H_D）在^1H NMR 谱图上都能产生截然不同的信号，而 H_A 和 H_C（或 H_B 和 H_D）将给出相同的信号，除非在手性介质中。在手性介质中所有四个质子的化学位移都不相同[7]。

CO_2H
$H_A—C—H_B$
$HO_2C—C—OH$　　乌头酸酶　→　$HO_2C—C$（$=C—H$，CO_2H）
$H_C—C—H_D$　　　　　　　　　$H—C—H$
CO_2H　　　　　　　　　　　　CO_2H

柠檬酸 **14**　　　　顺-乌头酸 **15**

图 8.4　柠檬酸与顺式-乌头酸

先让我们来观察一下柠檬酸（图 8.4，**14**）。人们早就知道[8,9]，当在 C(4)上标记的草酰乙酸（图 8.5，**16**）进入 Krebs 循环时，生成的 α-酮戊二酸（图 8.5，**17**）上唯一的标记是在 C(1)上（紧挨着酮基），而根本不在 C(5)上。这一研究结果似乎对在这之前认为柠檬酸（图 8.5，**14**）是中间过程的假设提出质疑。人们曾争论柠檬酸两端的—CH_2CO_2H 是"等价"的，因此，经由这个中间体生成的 α-酮戊二酸在 C(1)和 C(5)上的标记的机会应该是均等的。然而现在已经很清楚（参阅 8.3 和 8.5 节），在草酰乙酸和 α-酮戊二酸的转换中，该实验绝不可能排除柠檬酸是潜在的中间体，因为事实上这两个 CH_2CO_2H 支链通过酶是不同的，且是可以区分的，因为它们是异位的（对映异位的，参阅下文）。相似地，由于在甘油激酶存在下，丙三醇（图 8.6，**18**）与三磷酸腺苷（ATP）磷酸化，可生成唯一的产物(*R*)-(−)-1-磷酸酯丙三醇（图 8.6，**19**）[10]，很显然，酶可以区分丙三醇中的两个对映异位一级醇。

$^*_4CO_2H$ — $_3CH_2$ — $_2C{=}O$ — $_1CO_2H$　（**16**）
$\xrightarrow[\text{浓缩酶}]{CH_3COSCoA}$
$^*CO_2H$ — CH_2 — $HO_2C—C—OH$ — CH_2 — CO_2H　（**14**）
（1）乌头酸酶（2）异柠檬酸酯脱氢酶 $NADP^+$ →
$^*_1CO_2H$ — $_2C{=}O$ — $_3CH_2$ — $_4CH_2$ — $_5CO_2H$　（**17**）

图 8.5　部分柠檬酸循环

CH_2OH — $H—C—OH$ — CH_2OH（**18**）+ ATP $\xrightarrow{\text{甘油激酶}}$ $CH_2OP(O)(OH)_2$ — $H—C—OH$ — CH_2OH（(*R*)-(−)-**19**）+ ADP

图 8.6　甘油的酶促磷酸化

当我们一看到 Ogston[11]的模型时，马上就理解了这种类型的差异。他指出（参阅历史性的综述文献[12]），将底物 Caa′bc（a = a′）与酶的三个位置（所谓的三触点，three-point contact）嵌接，可以导致同态基团 a 和 a′视觉上明显的不同，见图 8.7。如果 A 在酶上是催化活性位，B 与 C 是嵌接位，图 8.7 显示，在 b 和 c 被束缚在 B 和 C 上时，只有 a 而非 a′才能与活性位 A 毗邻。因此，只有 a 而非 a′才有可能被酶促转化；显然 a 和 a′是可以区别的。

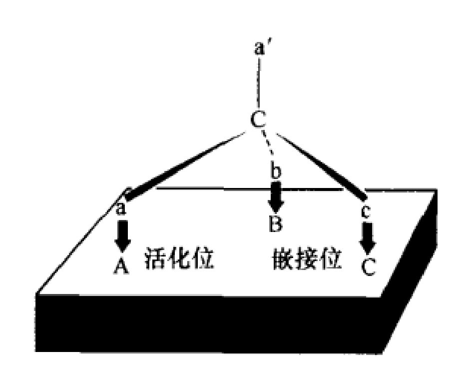


图 8.7　Ogston 的三触点模型（three-point contact model）

［摘自 Florkin，M. 和 Stotz，G. 出版的 *Comprehensive Biochemistry*（高等生物化学），第 12 卷，Elsevier，Amsterdam，1964 年，237 页］

事实上，三触点（手性药物和其受体之间）概念是在 Easson 和 Stedman[13]于 1933 年发表的论文中首先提到的，一年后，Max Bergmann[14]也假设了二肽酶与通过它们水解的二肽之间的三触点模型（包括 CO_2H，H_2N 和二肽链）。

这点上，我们必须将最初没什么联系的历史丝线连接起来。1957 年，两个研究小组[15,16]的人员发现，在 CX_2YC^*abc 类型的分子［如 $CF_2BrC^*HBrC_6H_5$ 或 $CH_2BrC^*(CH_3)BrCO_2CH_3$］中，X 核（第一例中的 F 和第二个例中的 H）显示截然不同的 NMR 信号。虽然这种现象在很长的一段时间后才被搞清楚[17,18]，但现在人们已经明白，这种在 NMR 中 X 核的不等价建立在同样的对称性原理[4]基础上，正如早先提及的在酶促反应和涉及手性试剂的其他反应中的不等价一样。8.3 节～8.5 节将涉及并解释这些不等价以及它们在化学和光谱方面的重要性。

8.3　同位和异位配体及面

配体和面可以是同位的，也可以是异位的[4,5,19]。异位配体和异位面不是对映异位的，就是非对映异位的。在下面几节中我们将定义这些术语，并解释如何识别配体和面的相关特性（对于名词术语的预览，参见图 8.16）。

8.3.1 同位配体和同位面

在 8.2 节中我们就曾指出，一些明显相似的(同态)配体，实际上在接近酶或在 NMR 信号上并不等价。那么，人们将怎样判断这些配体的等价(同位)和不等价呢？这里有两种可选用的判断标准：取代判断标准和对称性判断标准[4]。相似的判断标准(加成或对称性)将用来检验面的等价性(同位性)。

8.3.1.1 取代和加成判断标准

如果一个不同配体先取代一个，再取代另外一个而获得相同结构时，那么这两个同态配体(参阅 274 页)是同位的(取代配体不仅必须与原来的不同，而且与同一原子上的所有其他配体也不同)。因此，如图 8.8 所示，二氯甲烷(**20**)中的两个氢原子是同位的，因为不论用溴取代哪一个氢原子都会得到同样的 $CHBrCl_2$(**21**)；乙酸(**22**)中的三个甲基氢原子是同位的，因为用氯取代其中任意一个氢原子，都会生成同样的氯乙酸(**23**)(假定围绕 C—C 键的旋转是快速的；参阅下文)；(*R*)-(+)-酒石酸(**24**)中的两个次甲基氢原子也是同位的，因为无论取代它们中的哪一个，例如用氘取代，生成同样的(2*R*,3*R*)-酒石-2-*d* 酸(**25**)。

一个分子两个相应的面(通常是指双键的面，但不总是)，当用相同的试剂在任意一面加成，并生成同样的产物时，这两个面是同位的。例如，不管 HCN 加成到丙酮(**26**)的哪个面上(图 8.9)，都会生成同样的偕醇腈(**27**)；类似地，不管溴加成到乙烯的哪个面上都会生成 $BrCH_2CH_2Br$。因此，丙酮中 C═O 双键和乙烯 C═C 双键的两个面都是同位的。

8.3.1.2 对称性判断标准

如果配体间可以通过 C_n 对称轴(参阅第 4 章)操作互换位置，那么它们是同位的。因此，二氯甲烷中的氯原子(图 8.8，**20**；对称点群 $\mathbf{C_{2v}}$)是同位的，因为它们绕 C_2 轴(C_2^1)旋转 180°而互换了位置。相似地，(+)-酒石酸(图 8.8，**24**)中的次甲基氢原子可通过 C_2 轴(这个分子属于 $\mathbf{C_2}$ 点群)操作而互换位置。事实上，对称轴操作互换同位配体是最根本的：图 8.10 中的 H_A 和 H_B 不是同位的。在乙酸中的情况要略微复杂一些。如果我们把这个分子的其中一种重叠构象描述为固定的，可以看得出 H 原子是异位的(图 8.11)。然而，在绝大部分实验时标内围绕 $H_3C—CO_2H$ 轴的旋转是非常迅速的。因此我们仅述及导致 CH_3CO_2H 三个甲基氢原子互换的平均对称性这种情形，无论怎样考虑这个实验，这种旋转在时标内都是快速的，因此它们是同位的。

相似地，当双键的面可通过对称轴操作而互换时，它们是同位的(因为只有两个这样的面，为了包含 C_2 轴，相关轴必须而且必然是偶数多重性的)。因此，丙酮

的两个面(图 8.9)可通过 C_2 轴(分子具有 $\mathbf{C}_{2v}$对称性)操作而互换;乙烯的两个面($\mathbf{D}_{2h}$)可通过三个 C_2 轴中的两个(或者是包括 C═C 片段的轴,或者是在双键面上,并与第一个轴成直角的轴)操作而互换。

图 8.8　同位配体

图 8.9　同位面:HCN 与丙酮的加成

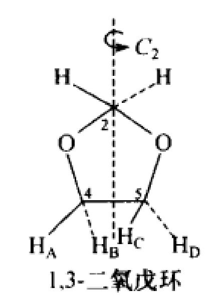


图 8.10　1,3-二氧戊环

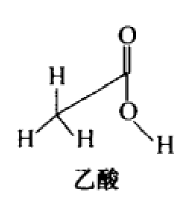


图 8.11　乙酸的重叠构象

8.3.2　对映异位配体与对映异位面

正如人们将立体异构体分为对映异构体和非对映异构体两类一样，将异位(不等价的)配体或异位面也分为对映异位和非对映异位两类，使用起来将很方便(图 8.16)。对映异位配体是处于镜像位置上的配体，而非对映异位配体是处于立体化学上不同位置的配体，与镜像无关；对双键平面可以做类似考虑。

8.3.2.1　取代-加成判断标准

如果两个配体中的任意一个被一个不同的非手性配体(它还必须不同于连接在前手性元素上的其他配体)取代而生成对映产物，那么这两个配体是对映异位的。具体实例示于图 8.12。在 CH_2ClBr(**28**)、内消旋-酒石酸(**30**)、环丁酮(**32**)[在 C(2)和 C(4)，而非 C(3)上]和氯丙二烯(**34**)[在 C(3)上]中注有下标的氢原子都是对映异位的，正如异丙醇(**36**)中的甲基碳原子一样。内消旋-酒石酸例证了一个具有异位配体，但没有明显前手性原子或其他前手性元素的分子的稀有情形。

为对映异位面建立了相似的只涉及加成的判断标准。如果同一非手性试剂加成到其中一个或另一个面而生成对映产物，那么这两个面是对映异位的。因此，将 HCN 加成到乙醛的两个对映异位面上时(图 8.13)，生成丙醇腈的两个对映体[这里如取代时的情形，加成基团必须不同于已有的其他基团。因此，我们不能通过 CH_3MgI 加成到乙醛 **38** C═O 官能团的两个面上来判断其对映异位特性，因为加成基团(CH_3—)与已存在的一个基团相同]。

8.3.2.2　对称性判断标准

对映异位配体与对映异位面不能通过第一类(C_n，简单对称轴)对称元素操作而互换，但一定能够通过第二类对称元素(σ，对称面；i，对称中心；或 S_n，更迭对称轴)的操作而互换。由于手性分子不含第二类对称元素，因此在手性分子中将没有对映异位配体和对映异位面(由于其他的原因，这些配体或面也不能在线性分子，如 $\mathbf{C_{\infty v}}$或 $\mathbf{D_{\infty h}}$中出现)。

图 8.12　对映异位配位

在分子 **28**、**30**、**32**、**34** 和 **36**（图 8.12）中的对称面 σ 应该是显而易见的。在同一组中可能同时拥有同位和对映异位配体。以环丁酮 **32** 为例：H_A 和 H_D 与 H_B 和 H_C 一样，是同位的，而配体 H_A 与 H_B 和 H_C 却是对映异位的；同理，配体 H_D 与 H_C

和 H_B 也是对映异位的。$H_{A,B}$和 $H_{C,D}$组可被称为对映异位氢原子的等价(同位)组。C(3)位上的未标记氢原子在构造上与 C(2、4)上的不同(参阅 3.4 节),它们彼此间是同位的。对映异位配体不必非连接在同一原子上,如在内消旋-酒石酸 **30** 和刚才提到的环丁酮中的 H_A、H_C 对(或 H_B、H_D 对)中见到的情形。

对映异位面(图 8.13)也与对称面(如 **38** 中双键的面)有关。通过对称轴操作这些面不一定互换,否则它们将是同位而不是对映异位的。

38 + HCN ⟶ **(*R*)-39** 前面加成 + **(*S*)-39** 后面加成

图 8.13　HCN 与乙醛的加成

正如在非手性环境中不能区分对映体分子一样,在此环境中也不能区分对映异位配体。然而,这样的配体可在非外消旋手性介质中[20]或在手性位移试剂(将在第 6 章中讨论)的存在下通过 NMR 谱加以区分,在涉及手性试剂或其他的手性环境类型的不对称合成的合成转化中加以区分,更重要的是在酶促反应中加以区分,因为酶催化剂是手性的(参阅 8.5 节)。正是由于这些对映异位配体和面之间的潜在区别,使得能够识别它们变得非常重要。

8.3.3　非对映异位配体和非对映异位面

以上提到过的判断标准也可用于识别非对映异位配体,也就是说,可以区分那些处在立体化学上不同,但没有镜像环境的配体。

8.3.3.1　取代-加成判断标准

图 8.14 显示了一系列用一个不同的非手性测试配体,先取代两个同态配体中的一个,再取代另一个从而生成非对映产物的实例。

这样的配体被称为是非对映异位的,并且一般说来在光谱学和化学上都是不同的。它们的 NMR 信号一般不同(参阅 8.4 节),其反应活性一般也不相等。

实例 **40** (图 8.14)是一个最直接的例子,由于 2-溴丁烷的 C(2)是手性的,所以 H_A 和 H_B 不可能是对映异位的,取代判断标准表明它们是非对映异位的,而非同位。实例环丁醇 **42** 和 4-叔-丁基-1,1-二氟环己烷 **46** 说明(参阅 8.1 节):手性中心的存在并不要求非对映异位核的存在。**42** 中的配体 H_A 与 H_B和 **46** 中的配体 F_A 与 F_B 都是非对映异位的,因为对于 **42** 中 C(1)的羟基或 **46** 中 C(4)的叔-丁基来说,它们分别是顺式和反式。或许已经注意到:在取代后,**43** 的 C(3)或 **47** 中的

C(1)不是手性中心而是立体源中心;**42** 和 **46** 中相应的原子是前立体源的。在丙烯(**44**)的情形中,H_A 和 H_B 的取代产生一对顺-反(非对映异构的)烯烃,从而使得 H_A 和 H_B 成为非对映异位关系(对于末端碳原子上的甲基来说,一个是顺式的,另一个是反式的)。

赤式-**41**　$\xleftarrow{H_B \to Cl}$　**40**　$\xrightarrow{H_A \to Cl}$　苏式-**41**

反式-**43**　$\xleftarrow{H_B \to OH}$　**42**　$\xrightarrow{H_A \to OH}$　顺式-**43**

反式-(*E*)-**45**　$\xleftarrow{H_B \to Cl}$　**44**　$\xrightarrow{H_A \to Cl}$　顺式-(*Z*)-**45**

反式-**47**　$\xleftarrow{F_B \to Cl}$　**46**　$\xrightarrow{F_A \to Cl}$　顺式-**47**

图 8.14　非对映异位配体

加成判断标准也可以类似地被用来识别非对映异位面。甲基 α-苯乙基酮(图 8.15,**48**)有一个手性中心,所以,HCN 加成生成非对映异构体 **49a** 和 **49b**;因此,羰基碳面是非对映异位的。这个例子在对于 Cram 规则(第 5 章)具有重大意义。虽然产物 **51** 和 **53** 不是手性的,化合物 **50** 和 **52** 也显示出非对映异位面,它们均是前立体源性而非前手性的例子。α-苯乙基甲基硫 **54** 显示分子平面非对映异位侧面,它产生的原因不是由于双键,而被认为是非对映异位配体(硫上的孤电子对)所致;当氧加到这个或另一个非对映异构对上时,生成非对映异构亚砜。

8.3.3.2　对称性判断标准

非对映异位配体或面的对称性判断标准是简单的：这种配体或面必须和第一类（轴）对称元素或一种第二类（面、中心或更迭轴）对称元素无关。读者应该承认：图 8.14 和图 8.15（中间栏）描述的标注偶数的分子，或者没有这种对称元素，或者当这种元素（如 σ）存在时，它们的操作不能用于被指明是非对映异位的配体或面的互换。

图 8.15　双键的非对映异位面

通过外部和内部的对照方法，配体或许是非对映异位的。在任何情况下，非对映异构体中的相应配体都是非对映异位的；当在手性环境中（如手性溶剂；参考文献[20b]；也可参阅 6.5.3 节中的 139 页）观察时，对映体中的相应配体也是非对映异位的。

8.3.4　概念与命名

8.3.4.1　概念

首先我们最好来回顾一下同位、对映异位和非对映异位配体或面的对称性判

断标准[4]。当配体或面通过本征对称轴（C_n）操作而一致时，它们是等价或同位的。如果不能满足这个条件，但配体或面能通过非本征的对称轴（S_n），包括对称面 σ 或对称中心 i 操作而达到一致，此时配体或面是对映异位的。如果 C_n 或 S_n 对称操作都不能使配体或面一致，那么它们就是非对映异位的（参阅下文）或是构造异位的。

要阐明这个问题可通过下面的比较：一方面用异构的和"同构的"（相同的）化合物比较；另一方面是异位或同位配体或面进行比较。这种比较是符合逻辑的，因为早期的解释是，立体异构体是通过适当的异位配体取代或异位面加成而产生的。图 8.16 展示了这种比较[1b]。把同位与异位配体（图 8.16）相联系的图可方便地引出另外一个术语：如果同态配体（如亚甲基中的氢原子）发生在分子中构造上的不同部分，我们把它称之为构造异位。环丁醇分子（图 8.14，**42**）中 C(2) 和 C(3) 上的亚甲基氢原子即是例证。

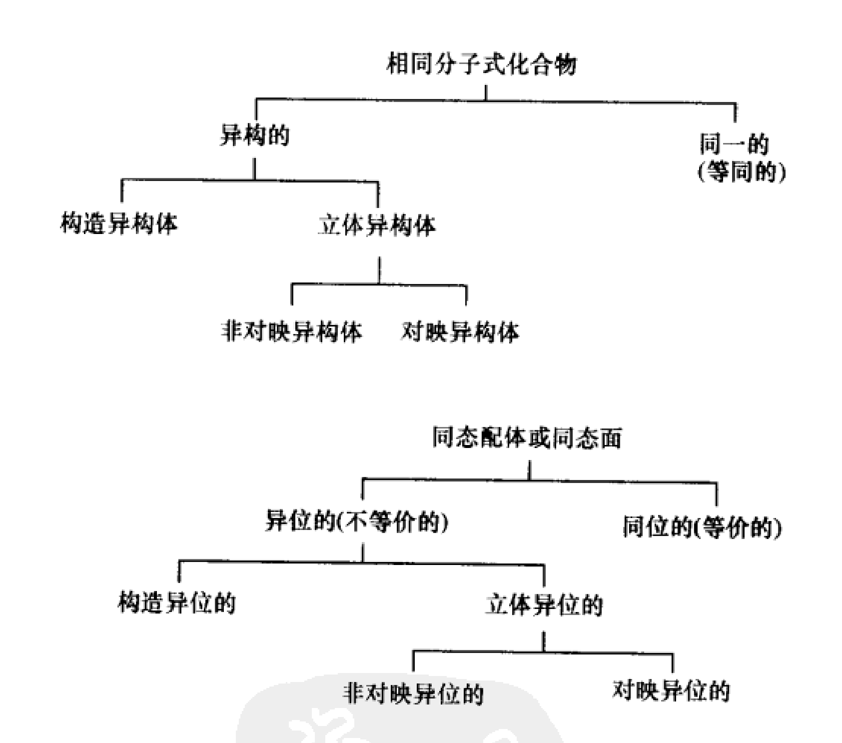


图 8.16　化合物和配体的分类[1b]

正如构造异构体一样，构造异位配体从原则上讲总是可以区分的（非对映异位配体亦是如此）正如非对映异构体和对映异构体都被称作立体异构体一样，非对映异位和对映异位配体或面可以一并列入"立体异位的"的术语之下。

8.3.4.2　命名

正如用适当的描述符号（R、S、E、Z 等）可方便地将对映异构体和非对映异构体区分一样，人们也期望为立体异位配体或面提供描述符号。Hanson[1c,2]就用基

本的命名填补了这一空白,它与立体异构体命名法密切相关。

根据优先次序规则(参阅第 5 章),如果在一个前立体源集群(例如,前手性中心 Caabc)中,假设相同配体的优先次序是 a 优于 a′,如果新生成的"手性中心"Caa′bc(次序 a>a′)具有 *R* 构型,则配体 a 被称之为"前-*R*";但如果新生成的"手性中心"具有 *S* 构型,那么它将被称之为"前-*S*"。现在让我们以乙醇(图 8.17,**56**)为例,氢原子 H_A 和 H_B 是对映异位的,如果在次序规则中,优先权是 H_A 优先于 H_B,那么顺序将是 $OH>CH_3>H_A>H_B$,对于 **56** (假设的)的构型符号将是 *R*,因此,H_A 是前-*R* 的;若 H_B 优先,则是前-*S* 的。如果 H_B 在优先次序上大于 H_A,将会得到同样的答案,在这种情形中将会有如下顺序:$OH>CH_3>H_B>H_A$,那么对于 **56** (假定的)的构型符号将是 *S*,因此,H_B 是前-*S*。人们或许会注意到(图 8.17),用氘先后取代两个氢会得到同样的结果,因为氘比氢有优先权(第 5 章),用氘取代 H_A 后生成 (*R*)-乙醇-1-*d* [(*R*)-**57**],因此,H_A 是前-*R* 的;相似地,用氘取代 H_B 后生成 (*S*)-乙醇-1-*d*[(*S*)-**57**],此时,H_B 是前-*S* 的。

前-*R* H_A ; $H_3C—C—OH$; H_B 前-*S*　**56**

$H_3C—C(D)(H)—OH$　(*R*)-**57**

$H_3C—C(H)(D)—OH$　(*S*)-**57**

图 8.17　乙醇

(*R*)-乙醇-1-*d*-和(*S*)-乙醇-1-*d*

在一分子式中,"前-*R* 基团 X"有时可写作 X_R(相似地,前-*S* 基团写作 X_S)。然而,将 X_R 读成"前-*R* 基团 X"而非"*R* 基团 X"是很重要的,因为它隐含有异位性或前手性,而非手性。图 8.18 的例子(CGGXY 型)确实表明:两个 CH_3CHOH (G)配体都有 *S*-构型,但上方的是前-*R*,而下方的是前-*S*。

		假设取代 →		
前-*R*	CH_3		$^{13}CH_3$	
S	H—C—OH		H—C—OH	*S*
非手性,前手性	H—C—OH		H—C—OH	*R*
S	HO—C—H		HO—C—H	*S*
前-*S*	CH_3		CH_3	

图 8.18　*S*-构型配体是前-*R* 的分子

在原来的结构中,C(3) 中心原子是非手性的(参阅第 3 章)。然而,当上方的配体优先时(如图 8.18 所示,当 CH_3 被 $^{13}CH_3$ 取代时),C(3) 变成手性碳原子,并且因为它的构型是 *R*,那么上方的配体 CH_3CHOH 就成为前-*R*[21]。

Hanson 还提出了一个异位面的详细说明。这样，如果人们从面的平面上方观察，并且连接的原子或配体的 CIP 顺序是顺时针时，就称它为 *Re*；如果顺序是逆时针的，就称它为 *Si*，它们分别是 Rectus 和 Sinister 的前两个字母。因此，图 8.13 乙醛中朝向读者的面是 *Si*（O、CH_3、H 是逆时针顺序），而 **48**（图 8.15）中的前面是 *Re*（也可参阅文献[22]）。

我们已经提及（图 8.3），也可能发现异位性存在于两个同态配体的其中之一的取代生成轴手性或面手性分子的情形。化合物 **10**（图 8.3）和 **34**（图 8.12）即是生成对映异位配体轴前手性的例子；图 8.3 中的化合物 **12** 是生成这种配体的面前手性例子。图 8.19 所示的例子是在 **58**（文献[24]）和 **59**[25]中生成非对映异位配体[23]的轴前手性例子。

尽管人们首先考虑使用系统命名法，但局部命名系统在某些场合仍被广泛应用（例如在甾体中）。因此在 3-胆甾烷酮（图 8.20）中，在其本身代表三维（3D）分子投影的纸平面上方的氢原子叫 β，而在纸平面下方的氢原子叫 α（参阅第 11 章）。由于每个亚甲基碳上的同碳氢原子形成非对映异位对，因此，这种成对的非对映异位氢原子很显然可以通过称它们为 H_α 和 H_β 得以区分，这种方法被广泛使用。显然这种方式与系统命名法没有一一对应关系；例如，C(2)上的 β-氢原子是前-*S*，但在 C(4)上的是前-*R*。因此当人们观察类固醇（如 2-和 4-胆甾烷醇）中的手性中心时，发现 α/β 和 *R/S*（第 11 章）间没有平行相关性，就不会感到奇怪了。α 和 β 命名也可能被用于异位面；因此 C(3) 上酮官能团的前面（*Si*）是 β，后面（*Re*）是 α。

$C_2H_5CHBr—CO—C(CH_3)=C=C\underline{H}_2$

58

$(\underline{C}H_3)_2CHCR=C=CR'R''$

59

图 8.19　前手性轴与前手性面

图 8.20　3-胆甾烷酮

8.4　异位性与核磁共振

8.4.1　一般原理，异频

从原则上讲，非对映异位核具有不同的化学位移（参阅文献[26,27]中的综述文章），也就是说，它们是“异频的”（参阅文献[3]，第 23 页；这个术语是继表示化学位移等价的“等频”之后，由 G. Binsch 提出的）[28]。尽管这种化学位移差异很常见，但有时它们的信号太小以至于只能在相当的高场中才能分辨出来，或根本就分

辨不了。在后一种情形中人们称它为“偶然等频”，意即虽然核在原则上是异频的，但实际上它们没有被分辨。

已经在许多不同的核中观察到非对映异位配体的异频。我们也曾经提到$C\underline{H}_2BrC(CH_3)BrCO_2CH_3$ 中非对映异位质子(斜体)[16] 显示出不同的信号，$C\underline{F}_2BrCHBrC_6H_5$ 中非对映异位氟核[15]表现出不同的共振。二茂铁阳离子 **60** (图 8.21)中的非对映异位甲基的^1H 和^{13}C 信号明显不同[29]。

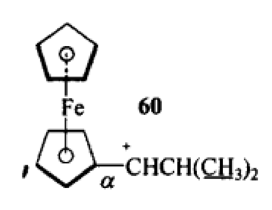


图 8.21　非对映异位甲基实例

当然，造成异频的直接原因是非对映异位核感应了不等磁场。因而断定，随着非对映异位环境源在离检测核越来越远时，异频将减小。这种预测已得到证实[30]，检测结果见表 8.1；第 4 项中的反常数字可能是由于分子“自身环绕”所致，从而使甲基感应苯环的屏蔽和去屏蔽效应有所不同。表 8.1 还显示了溶剂效应；人们期望在几种不同溶剂如 CCl_4、$CDCl_3$、苯-d_6 或吡啶-d_5[27,31,32]中，通过记录谱图，以寻找出潜在的异频现象。增强(或表示)异频的另一种方式是使用镧系元素位移试剂[31]。

表 8.1　在$(CH_3)_2CH—X—CH(CH_3)C_6H_5$ 中非对映异位 CH_3 质子的观察异频值

编号	X	位移差/ppm	
		在 CCl_4 中	在 C_6H_6 中
1	无	0.182	0.133
2	O	0.067	0.013
3	OCH_2	0.005	0.008
4	OCH_2CH_2	0.042	0.030
5	OCH_2CH_2O	0.000	0.013
6	$OCH_2CH_2O\ CH_2$	0.000	0.000

由于 NMR 是一个标量探针，对映异位核在非手性介质中是等频的(即它们有相同的化学位移)。然而，这些核在手性介质中却变为非对映异位，因此原则上(尽管实际上并不一定如此)它们是异频的。在众多的例子中[20b]，二甲亚砜(DMSO)，CH_3SOCH_3 中的对映异位甲基质子，在非外消旋溶剂 $C_6H_5CHOHCF_3$ 中相互间的位移差是 0.02 ppm[33]。令人吃惊的是在这种条件下两个甲基的^{13}C 信号却未能分辨；这是下面规则的一个例外，即非对映异位甲基的^{13}C 信号相对于^1H 信号[34,35]一般表现出更大的位移。相似地，DMSO[36]的甲基质子在手性镧系位移

试剂(参阅第 6 章)存在下是异频的,正如 RCH_2OH 醇中的对映异位醇质子[37]。

只有当这些核的非对映异位性质在 NMR 实验的时间标度内一直保持时,用 NMR 检测非对映异位核才有可能。所以,在 1,1-二氟环己烷(图 8.22)中的平伏和直立氟原子虽然是非对映异位的,但却产生唯一的 NMR 信号,因为这些核在室温下的环反转互换比率(大约 100 000 s^{-1})远大于氟核间的位移(884 Hz:在 56.4 MHz 或 884 s^{-1};参阅第 11 章;也可参阅文献[38]中的第 158 页)。然而,在 −46℃ 以下当两个椅式结构(图 8.22,**A**、**B**)间的互变减小到比氟信号的分离还慢时,氟原子 F^1 和 F^2 就变为异频。这种情形将在 8.4.4 节和第 11 章中做进一步讨论。

图 8.22　1,1-二氟环己烷

8.4.2　前立体异构现象构型归属和描述符号中的 NMR

8.4.2.1　构型测定

本节将描述异位性概念在立体化学构型归属[39]中的应用(也可参阅第 5 章)。这里通常是指相对(特别是内消旋与手性)构型而非绝对构型,以及适当符号对异位配体的归属(如在前手性中心实验识别中哪个配体是前-*R* 的,哪个是前-*S* 的)。通常从加成产物的构型很容易识别异位面是 *Re* 还是 *Si*,这里将不再讨论;在 8.5.2 节中将给出实例。

在有利的条件下,手性和内消旋立体异构体可以直接区分;一个非环和一个环状的例子表示在图 8.23(**61**、**62**)中。在这两例中手性物种(**61b**、**62b**)中的亚甲基质子 H_C 与 C_2 轴有关,因此它们是同位和等频的,而在内消旋体(**61a**、**62a**)中相应的质子 H_A 和 H_B 与 C_2 和 σ 都无关,因此,它们是非对映异位和异频的。当外消旋混合物而非单一对映体与内消旋异构体比较时,这种情况并不改变:两个对映体(内部同位)的亚甲基质子是外部对映异位的,所以保持等频。

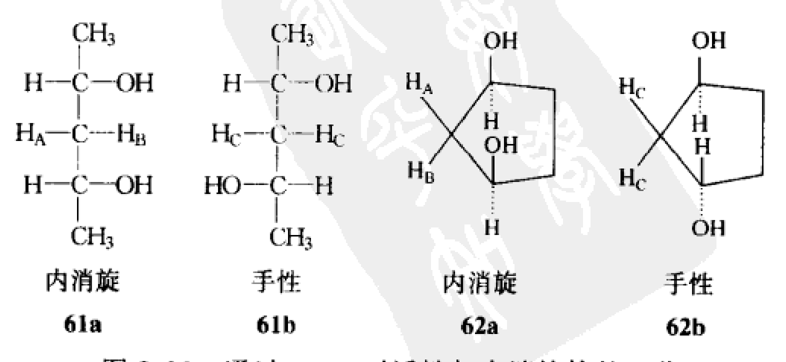


图 8.23　通过 NMR 对活性与内消旋体的区分

当没有适当的探针区分分子中的内消旋体和外消旋对时，这样的探针有时可以通过与适当的试剂结合而被引入。图 8.24 即是一例[40]。胺 **63** 和 **64** 的苄基化生成 *N*-苯甲基衍生物 **65** 和 **66**。在由内消旋异构体 **63** 衍生的 **65** 中，H_A 和 H_B 是对映异位的，因此它们是等频的；这两个质子构成单一(A_2)信号。相反，在由手性异构体(不管是否外消旋的)衍生的 **68** 中，苄质子是非对映异位的，因此它们是异频的，且形成 AB 体系。

图 8.24　区分内消旋和外消旋体的非手性探针

当手边只有一个立体异构体时，使用这种方法是冒险的。如果苄基衍生物显示一个单一信号，它或许是因为涉及像 **65** 这样一个物种，或由于遇到了 **66** 这类物种的偶然等频。如果是后者，即使两种立体异构体都在手边，这种方法也依然无效。

外部和内部非对映异位性的相互影响有时可能会阻碍区分外消旋和内消旋异构体[5b]，然而这种困难可以通过内部的非对映异位核间的相互偶合来缓解(当然外部非对映异位核却不能这样)。通过手性位移试剂(Eu*，图 8.25)来区分内消旋和外消旋 2-丁烯氧化物(顺式-和反式-2,3-二甲基环氧乙烷，**67**、**68**)即是一例[33]。通过与这种试剂形成配合物，内消旋异构体 **67** 的内部对映异位 C—H 质子变为内部非对映异位，因此是异频的。手性异构体 **68** 相应的内部同位质子保持同位和等频。但如果 **68** 是外消旋体，两个对映异构体通过与手性位移试剂络合，就转变为非对映异构体，那么，外消旋-**68** 中的 C—H 质子就变成非对映异位和异频的了。目前还不能解释这种情况。然而，外消旋-**68** 中每个对映异构体中的 C—H质子却是等频的，因此不显示偶合。所以，在甲基-去偶质子图谱中，它们表现为两个单峰。相反，当甲基质子去偶时，内消旋体中的次甲基质子是异频的，它们彼此偶合，并表现出 AB 体系；因此这两种情形是可以分辨的。

内消旋(67)　　外消旋(68)　　Eu* = 手性位移试剂

图 8.25　用手性位移试剂区分内消旋和外消旋 2,3-环氧丁烷

8.4.2.2　异位配体描述符号的归属

到本节为止,我们已讨论了立体异位探针在构型归属中的应用。现在我们要面对的问题是立体异位基团本身的立体化学位置(前-*R* 或前-*S*)的归属。实现这一目的的一种方法是以手性中心取代前手性中心,如 RR′CHD 取代 $RR'CH_2$,或者 $RR'C^{12}CH_3{}^{13}CH_3$ 或 $RR'C(CH_3)CD_3$ 取代 $RR'C(CH_3)_2$。于是,在手性中心上的基团就有可能被分辨,这个手性中心的构型就有可能通过第 5 章中描述的任意一种经典方法被确定。最终,这些基团又会与前手性中心上的相应基团关联起来(通常用 NMR 方法)。

如果讨论的基团是对映异位的,手性与前手性中心的关联在大多数情况下会受酶促反应的影响(参阅 8.5 节)。例如,如果酶从(*R*)-RR′CHD 中吸收的是氘原子而非氢原子,那么在 $RR'CH_2$ 中将吸收前-*R* 氢而非前-*S* 氢。另一种方法是在手性溶剂中或在手性位移试剂存在下通过 NMR 来观察一种已知构型的 RR′CHD 对映体。在这些情况下,如果一个对映体中 CHD 质子的位置不同于另一对映体(或在外消旋体中另一对映体的相应质子)中相应的质子位置,那么,这个质子的位置比如说在(*S*)-RR′CHD(图 8.26,**69**),除了微小的同位素效应之外,将相应于 RR′CHH,**70** 中前-*R* 质子的位置。Raban 和 Mislow[41]已描述了这种类型(除了涉及共价键形成)的例子,并示于图 8.27。他们发现,在已知构型[42]的(*S*)-(+)-2-丙醇-1,1,1-d_3(**71**)的(*R*)-*O*-扁桃酸甲酯中,醇的 CH_3 基团 (*A*)(唯一的)质子双峰相当于未标记 2-丙醇(**72**)的相应(*R*)-*O*-扁桃酸甲酯的高场双峰 *A*。未标记物的低场 CH_3 双峰 *B* 在三氘代物种中消失。因此人们也许会得出这样的结论:低场信号应归于前-*S* 甲基*B*,而高场信号应归于前-*R* 甲基*A*。

相应于　　相应于

S 如果 R>R′　　*R*

69　　**70**

图 8.26　在手性环境中对映异位核的归属

$$C_6H_5-\overset{OCH_3}{\underset{H\,(R)}{C}}-CO_2-\overset{CD_3}{\underset{CH_3(A)\,(S)}{C}}\ H \qquad C_6H_5-\overset{OCH_3}{\underset{H}{C}}-CO_2-\overset{CH_3}{\underset{CH_3}{C}}-H$$

71　　72

B: 低场,前-S
A: 高场,前-R

图 8.27 异丙基 O-扁桃酸甲酯中 C 甲基的前手性归属

当然,在所有这些例子中,同位素标记类似物的构型归属都要求通过手性前体物的合成而实现。图 8.28[43,44]给出一个恰当但与非对映异位核有关的例子。缬氨酸(**73**)具有在 1.38 ppm 和 1.43 ppm(质子波谱)共振的非对映异位甲基。在分

(S)-乳酸甲酯 ($HO-C(H)(CO_2CH_3)(CH_3)$) —(* 3步)→ (S)-2-丙醇-1,1,1-d_3 ($HO-C(H)(CD_3)(CH_3)$) —(1) $C_6H_5SO_2Cl$ (2) $Na^+\,^-CH(CO_2Et)_2$→ (R)-(−) ($H-C(CD_3)(CH_3)-CH(CO_2Et)_2$)

—(1) KOH (2) HCl (3) Br_2 (4) Δ→ $H-C(CD_3)(CH_3)-CHBrCO_2H$ (2R,3R) 和 (2S,3R)

—NH_3→ $H-C(CD_3)(CH_3)-CH(NH_2)CO_2H$ (2S,3R) 和 (2R,3R)-缬氨酸-4,4,4-d_3

—(1) 酰化 (2) 通过猪肾酰基转移酶的水解→ $H-C(CD_3)(CH_3)-C(CO_2H)(H)-NH_2$ 1.38ppm (2S,3R)-(+)-缬氨酸-4,4,4-d_3

* 参考文献 [42]

前-S,1.38 ppm → $H_2N-C(CO_2H)(H)-C(H)(CH_3)(H_3C)$ ← 前-R,1.43 ppm

73
缬氨酸

图 8.28 L-缬氨酸中非对映异位甲基的归属

子的酶促转化相联系中，确定哪个基团是哪个变得极其重要。甲基被立体有择地从甲基（S)-乳酸途经(S)-(+)-2-丙醇-d_3 引入，最终生成的两个非对映异构体通过酶拆分（在常规手性中心上）获得分离。用^{13}C 标记的甲基的相应归属也曾被描述[45,46]。

8.4.3　异频起因

非对映异位基团异频的早期历史是混乱的，因为人们不能确定引起异频的原因是构象的、内在的，还是两者兼有。这个问题最终由 Gutowsky[18]分析清楚，图 8.29 是他的处理方式。用以说明所选择的化合物是 CxxyCabc，其中 x 核是非对映异位和异频的。为简便起见，我们只考虑图 8.29 中的三个交叉构象（一个对映体），假定其他构象的比例可忽略不计。根据在相邻碳上的基团与 x_1 处于旁式，构象异构体 **A**、**B** 和 **C** 中 x_1 的化学位移可分别表示为 $\delta_{a/b}$、$\delta_{a/c}$和 $\delta_{b/c}$。如果 n_a、n_b 和 n_c 分别是 **A**、**B** 和 **C** 的摩尔分数，那么核 x_1 的平均化学位移是

$$\delta_1 = n_{\mathbf{A}}\delta_{a/b} + n_{\mathbf{B}}\delta_{a/c} + n_{\mathbf{C}}\delta_{b/c} \tag{8.1}$$

类似地，核 x_2 的平均化学位移是

$$\delta_2 = n_{\mathbf{A}}\delta_{b/c} + n_{\mathbf{B}}\delta_{a/b} + n_{\mathbf{C}}\delta_{a/c} \tag{8.2}$$

浏览方程(8.1)和方程(8.2)立即可以看出，由于通常 $n_{\mathbf{A}} \neq n_{\mathbf{B}} \neq n_{\mathbf{C}}$，$\delta_1 \neq \delta_2$，也就是说，$x_1$ 和 x_2 是异频的。与一些文献中的误述相反，这个结论独立于 Cxxy-Cabc 体系围绕 C—C 键旋转的速率；因此假设在 NMR 标度下，这种旋转始终是很快的（从下文中可以看到在慢速旋转的限制下会发生什么）。

图 8.29　可变体系中的异频核 x

现在看来，异频是由于图 8.29 中的三种构象的不等比例所致。因此让我们来考虑一下 $n_{\mathbf{A}} = n_{\mathbf{B}} = n_{\mathbf{C}} (=1/3)$ 的情形（假设的或另外的）。乍看方程(8.1)和方程(8.2)，以为 δ_1 与 δ_2 相等，但仔细考虑一下便知，这是缺乏标注造成的假象。这种导致谬误结论的假设是：方程(8.1)中的 $\delta_{a/b}$和方程(8.2)中的 $\delta_{a/b}$相等（$\delta_{b/c}$和 $\delta_{a/c}$ 也是如此）。然而事实上，**A** 中 x_1 的邻位与 **B** 中 x_2 的邻位不同。例如，在前者中的 x_1 越过 a 而到达的是 y，而后者 **B** 中的 x_2 越过 a 时到达的是 x_1。因此，**A** 中 x_1 的环境 a/b 和位移 $\delta_{a/b}$与 **B** 中 x_2 的环境 a/b 和位移 $\delta_{a/b}$不同：因此，这里存在一个

内在位移差,这样,即使 $n_A = n_B = n_C$,但 $\delta_1 \neq \delta_2$。由此得出结论:在每个构象异构体中的构象比例差和内在化学位移差,都对构象可变体系中的非对映异位核的有效异频做出贡献。

Mislow 和 Raban[4]提出了一种解释内在非等价的极好方法,它建立在对称性原则基础上。Binsch 和 Franzen[47],还有后来的 McKenna 等把它付诸实践[48]。所研究的两个分子,双环三亚砜 **74** (文献[47])和奎宁环衍生物 **75** (文献[48])示于图 8.30。在这两例中,在其中一个配体(**74** 中的双环三亚砜部分和**75** 中的奎宁环部分)的三重对称轴的存在,确保了三个构象异构体有可能通过围绕粗线标注的 C—C 或 N—C 键的旋转而使它们具有同样的比例。因此,**74** 中与 CF_3 相邻的 CH_3 和 **75** 中亚甲基质子 H_A 和 H_B 的化学位移差在本质上一定是内在的。类型 **75** (通式 **76**;**74** 的通式是 **77**)的另外的例子已经被列出[49~51]。

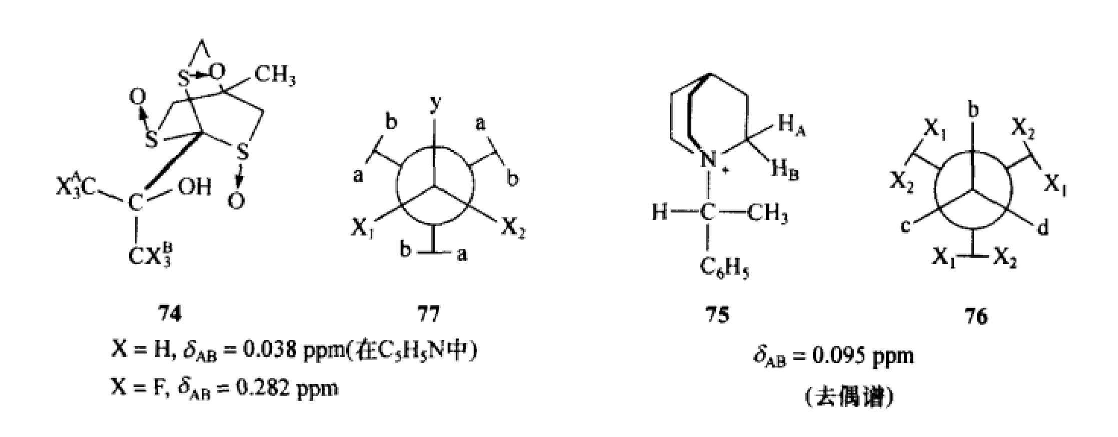


图 8.30 显示内在异频核的分子

8.4.4 构象可变体系

本节将主要涉及异位核的平均化问题。通常,一个已知物种的对称性性质是由观察时标决定的,在这种观察中由于位置或配体交换引起的平均化结构的对称性,或许会高于没有这种交换(4.4 节)的对称性。为了实现现有目的,通过平均化为没有 C_n 或 S_n 轴的结构找到一个这样的轴,这一点很有意义。由此得出结论:一般来说通过 S_n 操作,非对映异位核可以转变为对映异位核,或通过一个 C_n 轴的扩展,使它们变为同位核;换句话说,平均化或许会将异频核转变为等频核。

探究有时称之为"动态 NMR"或"DNMR"[38]的所有潜力,也就是说,涉及位置和配体交换的 NMR 研究,已超出本章的范围,这里向读者推荐一些综述性文章[26,27,38,52~55]。

曾经举过一个环翻转的例子:1,1-二氟环己烷(图 8.22)。在室温下,两个椅式构象平均化,平均对称性是平面分子 C_{2v}[56]的平均对称性,在这个 C_{2v}分子中,氟

原子与 C_2 轴相关联,因此它们是等价的。这样 1,1-二氟环己烷的室温波谱对于两个氟原子只显示一个化学位移值(除了质子裂分),如图 8.31 所示[57,58];相反,在 −110℃下,对于非对映异位氟原子光谱显示出所期望的 AB 体系,其独特的结构示于图 8.31。随着温度的逐渐升高,两个双峰变宽,并合为两个宽的逐渐靠近的峰;温度继续升高,最终在称为“融合温度”(此时的条件是:−46℃,56.4 MHz)处融合为一个宽的单峰。刚刚越过融合温度的图谱也示于图 8.31;随着温度的进一步升高,单宽峰变得尖锐。

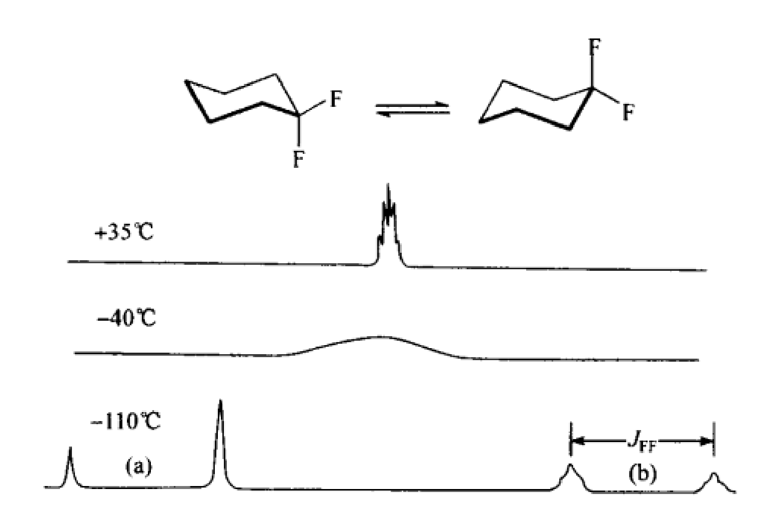


图 8.31　在不同温度下 1,1-二氟环己烷在 56.4 MHz 处的^{19}F NMR 信号

(a) 平伏 F 原子信号;(b) 直立 F 原子信号

[经 J. D. Roberts 允许引用, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, *2*, 58. 版权©1963 VCH, Weinheim, Germany]

一个用于确定两个相等比例位置间的位置交换速率的简单公式为[38,59,60]

$$k_{融合} = \frac{1}{2}\pi\Delta\nu\sqrt{2} = 2.221\Delta\nu \tag{8.3}$$

式中:$\Delta\nu$ 是刚好在融合温度以下两个交换核间的化学位移差(以赫兹表示)。这个方程式仅适用于单个的(无偶合的)位置交换核,如环己烷-d_{11}(在氘去偶下观测)中的质子。在同碳核交换情形中,如 1,1-二氟环己烷(质子去偶合),方程式(8.4)将会以 ($\Delta\nu = \nu_1 - \nu_2$) 使用[59~61]:

$$k_{融合} = \frac{1}{2}\pi\sqrt{2}\sqrt{(\nu_1 - \nu_2)^2 + 6J^2} \tag{8.4}$$

式中:J 是讨论中的两个核的偶合常数。ν 和 J 都是在刚刚低于融合温度下测量的。对于 1,1-二氟环己烷(参阅上文)$\nu_1 = 1522$ Hz,$\nu_2 = 638$ Hz,$J = 237$ Hz,因此在 −46℃的融合温度下,$k = 2349\ \text{s}^{-1}$。依次,根据此信息,人们可通过 Eyring 方程(8.5)计算出位置交换的活化自由能[38,60]:

$$k = \kappa(k_B T/h)\mathrm{e}^{-\Delta G^{\ddagger}/RT} = \kappa(k_B T/h)\mathrm{e}^{-\Delta H^{\ddagger}/RT}\mathrm{e}^{\Delta S^{\ddagger}/R} \tag{8.5}$$

式中:k 是位置交换速率常数;κ 是传递系数(通常认为是唯一的);k_B 是Boltzmann(玻耳兹曼)常量;h 是 Planck(普朗克)常量;T 是融合温度;$\Delta G^{\ddagger}$ 是活化自由能;$\Delta H^{\ddagger}$ 是活化焓;$\Delta S^{\ddagger}$ 是活化熵。就 1,1-二氟环己烷而言,$\Delta G^{\ddagger} = 9.7$ kcal/mol[58]。

一个更常用的测量位置交换速率的方法是线形状分析法[38,59]。在这种方法中,人们将在融合温度上下 10℃ 或 20℃ 及在快和慢交换区域内的加宽线形状,与包括交换速率在内的公式计算出的线形状进行比较。这种方法允许人们测定任意温度下的 k 值,因此通过 $\Delta G^{\ddagger}$ 对 $1/T$ 绘图就能得到 $\Delta H^{\ddagger}$ 和 $\Delta S^{\ddagger}$ 值(尽管测定的 $\Delta H^{\ddagger}$ 和 $\Delta S^{\ddagger}$ 的准确度通常较低)。这种方法可适用于相对复杂的自旋体系,不仅仅适用于单峰或 AB 交换。它被认为是用 NMR 测定速率常数的最佳方法。一个涉及糠醛中位置交换的实验和计算线形状的典型比较示于图 8.32[62]。

因为交换位置间的每一个化学位移差以及每一个自旋偶合常数,当 $\Delta\nu$ 或 $J \approx k$ 时会产生自身融合,其中 k 是位置交换速率,一个具有许多这种参数的体系,由于大量的"内置时钟"的存在,在回应它的 NMR 谱对温度的变化中表现得更灵敏。因此,在计算机处理的可能范围内,位移和偶合自旋越多越好。

对于和在图 8.22 和图 8.32 的 **78** 一样的,只在命名核位置上不同的结构,和为这种异位核的交换过程制定一些术语,将会很方便。人们建议术语"拓扑体"(topomer)用于互变的结构,而"拓扑化"(topomerization)用于交换过程[63]。由于

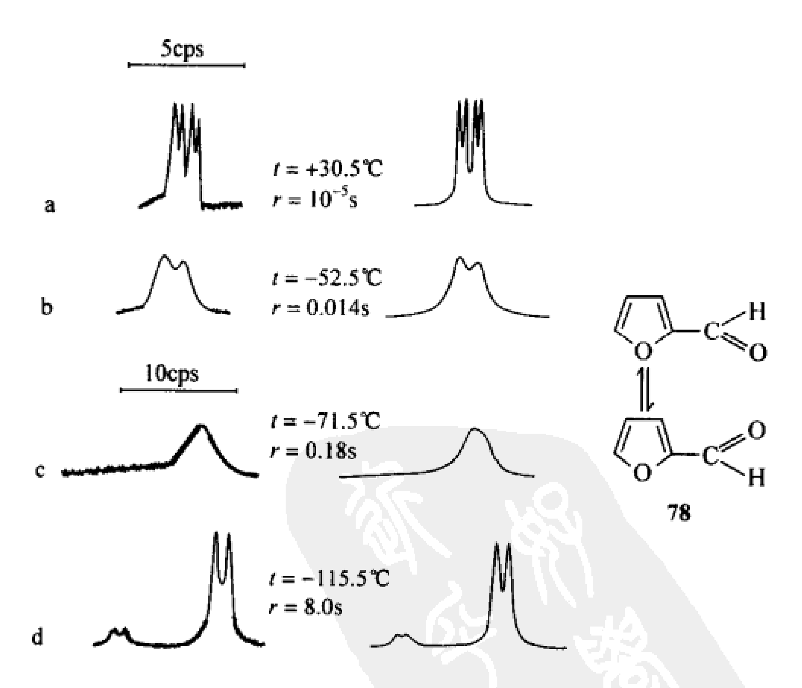


图 8.32 2-糠醛中醛质子的实验和计算 DNMR 谱

[经 K.-I. Dahlquist 和 S. J. Forsén 允许引用,*J. Phys. Chem.* **1965**, *69*, 4068. 版权©1965 American Chemical Society, Washington, DC]

图 8.22 所示的两个结构是同构体而非异构体，所以旧术语“简并异构化”已不再适用。“自动异构化”恰当地被用来[64]表示两个互变结构的一致性，但并未强调它自身对结构互变过程的意义。

拓扑化速率的分析也能够通过“动力学对映选择性色谱法”而实现[55]。可达到的能垒，17～30 kcal/mol(71～126 kJ/mol)，比那些用 DNMR 可分析的能垒在更高的范围，而且包括在较高场中通过经典平衡化可达接近的速率。

我们以 $NR_1R_2R_3$ 型胺翻转的讨论来结束本节[65,66]。除非在特殊条件下，通常这个过程都过于快速，以致无法研究[67]。尽管如此，Saunders 和 Yamada[68]通过特殊技巧，即用盐酸部分地中和胺，能够测定很高速率的二苄基甲胺的翻转(图 8.33，**79**，在 25℃ 下 $k = 2\times10^5/s$)。因为盐酸不能翻转，其中的苄基质子是非对映异位的，因此也是异频的。只有在平衡中少量的自由胺和盐在已知 pH 下(在酸这一侧测量)，以指定的速率翻转，它可以清楚地显示[68]：$k_{观察} = k[胺]/[盐+胺]$，其中 $k_{观察}$是在已知 pH 下非对映异位质子位置交换的有效速率，k 是被测胺的翻转速率常数，馏分中游离胺的量可以通过测量 pH 和胺的已知碱性而测定。

(由N翻转造成的H_A和H_B位置的迅速交换)
79

(H_A和H_B是非对映异位的)

图 8.33　二苄基甲胺的翻转

8.5　酶催化反应中的异位配体和异位面

8.5.1　异位性和立体选择性合成

在 8.3 节中我们就已经看到，立体异位基团的取代和对立体异位面的加成会生成立体异构体。两个配体中的一个或另一个的取代速率，或对两个面中的一个或另一个加成的速率常常是不同的。特别是非对映异位配体的取代或对非对映异位面的加成，通常是在不同的速率下进行，因为这种取代或加成的过渡态是非对映异构的，因此在能量上是不等的。所以，图 8.14 和图 8.15 所示的反应不仅生成非对映异构产物(取决于涉及哪个配体或面)，而且还以相当大的不等量生成这些产

物;也就是说,它们表现出非对映选择性[69]或“非对映差异化”[70]。对映异位配体的取代或对对映异位面的加成生成对映产物,但这里两个配体的取代或对两个面的加成一般都以相同速率发生,因为相关的过渡态是对映异构的,从而在能量上相等。然而当试剂(或其他参与过渡态的物质,如溶剂或催化剂)有手性时,上述情形就会发生变化。在这种情况下,两个过渡态再一次成为非对映异构的,两个对映产物将会以不等速率和不等量生成:此反应将是对映选择[69]或“对映差异化的”[70]。在这种情形中,当前手性反应物生成非外消旋手性产物时,我们称它为对映选择性(或不恰当地,叫做不对称)合成。这里我们将仅述及酶化学中的几个应用实例。

8.5.2　异位性和酶催化反应

要回答在酶催化反应中两个异位配体或两个面中的哪一个参与了反应的问题,将取决于底物和酶活性位间的匹配程度,或相反地用它来解释它们的匹配程度(然而,这只是几种用于了解这种关系的技术中的一种)。这方面的文献相当广泛,这里只给出相关原理和一两个有代表性的例子;如果需要更详尽和更深入的信息,读者可参阅相关书籍[6,71,72]。

我们将以涉及乙醇的氧化和乙醛的还原这个立体化学的经典实验作为讨论的开始。它以乙醇酵母脱氢酶作为传递剂,分别在辅酶烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(图8.34)的氧化态(NAD^+)和还原态(NADH)存在下进行。这个反应的立体化学重要特征源于 CH_3CH_2OH 中的亚甲基氢原子和 $CH_3CH{=}O$ 中的羰基面是对映异位的。现在的问题是在酶和辅酶的参与下,在氧化时移去的是哪个 CH_2 氢原子,以及在还原时氢进攻 C═O 的哪个面。

Loewus、Westheimer 和 Vennesland[73] 发现:在乙醇酵母脱氢酶存在下,用 NADH 还原乙醛-1-*d* 生成乙醇-1-*d*,它再被 NAD^+ 酶促氧化时,又回到乙醛-1-*d*,且没有氘的损失(图8.35)。因此,这里有一个牵涉这个反应的“立体化学记忆效应”:CH_3CHDOH 中的 D 和 H 并未被误识,在还原时得到的,和氧化时失去的是同一个 H。我们现在已经知道其中的原因是,两个亚甲基氢原子并不等同,而是处于可区分的对映异位关系之中。

当乙醇-1-*d* 的构型被转化为甲苯磺酸酯,并用氢氧化物处理,其翻转的乙醇-1-*d* 在乙醇酵母脱氢酶和 NAD^+ 的作用下再被氧化后,占据原来氢原子的立体化学位置的氘原子被除去,产物大部分是非标记的 $CH_3CH{=}O$。整个反应过程见图8.35。

后来更大规模的实验[74]证实,由 $CH_3CD{=}O$ 和 NADH 得到的乙醇-1-*d*(图8.35,**80**)是左旋的,$[\alpha]_D^{28}-0.28\pm0.03$(纯)。这个发现,结合(−)-乙醇-1-*d* 构型的解析是 *S*[75]这一事实,引出了总结于图 8.35 中的立体化学图像。由此得出结论:在酶促还原中从 NADH 转移的氢原子加到了乙醛的 *Re* 面,这样,这个氢变成

NADH(还原态)：
其余部分相同

图 8.34　烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（NAD^+）

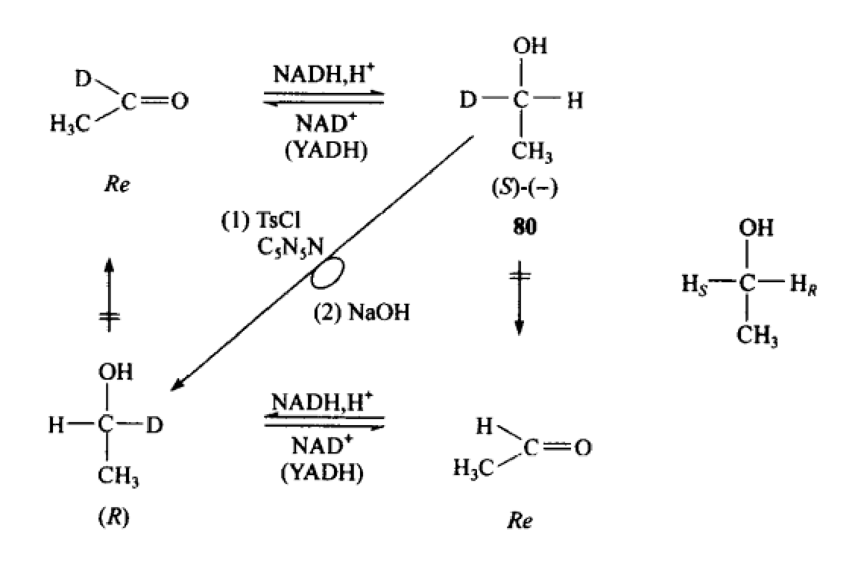


图 8.35　在乙醇酵母脱氢酶(YADH)存在下，经由 NAD-NADH 的乙醇氧化和乙醛还原

了乙醇中的 H_R；随后正是这个 H_R(前-*R* 甲醇氢)在氧化步骤中又被 NAD^+ 吸走。

很显然，乙醇(和乙醛)必须与 YADH 以这样的方式与活性位匹配，方可证实这些立体化学发现。一个非常相似的底物还原模型，丙酮酸，在肝醇脱氢酶(LADH)存在下，被 NADH 还原为 (*S*)-乳酸[76,77](图 8.36)。这里人们可以分辨出 Ogston 的三触点图像(图 8.7)，其中一个触点是通过丙酮酸-精氨酸-H^+ 的盐键键合固定的，第二个是通过(组氨酸)N—H…O═C(丙酮酸酯)的氢键键合固定，第三点涉及 NADH(固定在酶上)的氢到丙酮酸酯 C═O *Re* 面的释放。因此，还原中只生成 (*S*)-乳酸[不是(*R*)-乳酸]。类似地，这个模型解释了为什么在逆反应中，酶对(*S*)-乳酸是立体选择性的底物：如果(*R*)-乳酸被锁在酶的空腔内，将是

CH_3 而非 C—H 键与 NAD^+ 并排，从而不能被氧化。

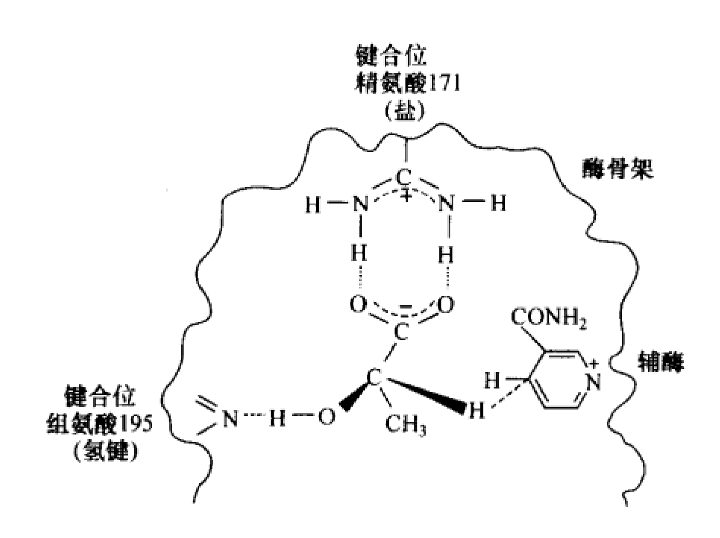


图 8.36　在 LADH 存在下，通过 NADH 作用的丙酮酸还原

乙醛的还原可能与此相似，尽管 COO^- 基团的缺少要求在第三个位置上以不同的方式建立触点；人们还不能确定这种接触是否确实涉及共价和离子键合；酶空腔本身的形状、酶的某些部分和基质部分之间伴随的亲水和疏水相互作用都可能对基质所要求的取向做出贡献。

乙醇氧化和乙醛还原的立体化学研究和由此研究派生出的与酶的局部截面图相关的信息，是这类大量其他研究的象征。例如，氢在辅酶上的往复转移本身就涉及立体化学的问题(图 8.37)：在还原步骤中，是二氢烟酰胺的 H_R，还是 H_S 由辅酶转移到底物？相应地，在氧化步骤中，从底物中夺取的氢是加到辅酶吡啶部分的 *Re* 面，还是 *Si* 面上？图 8.37 概括地回答了这些问题[78,79]。

在 LADH 存在下氘从二氘代醇 RCD_2OH 转移到 NAD^+ 上。这种转移在形成的 NAD^2H 的 C(4) 上产生了一个手性中心。用所示方法(图 8.37，上半部分)降解这种物质生成(*R*)-(－)-丁二酸-*d*，它可以通过已知旋光色散(ORD)光谱识别。因而断定：生成的 NAD^2H 的构型是 *R* 型，因此，它是从醇中转移而来的 H_R；附着在 NAD^+ 的氢化物从 *Re* 面发生(这个结果并不普遍；也就是说，它并不适用于所有以 NAD^+-NADH 为传递剂的氧化-还原反应[80])。为了证实这个发现，也为了避免与乙醇很不相同的 β,β-二甲烯丙基-d_2 醇作为氘代源的任何微小可能性，用 NAD-4-d^+ 和乙醇重复了此实验(图 8.37，下半部分)，当然在这种情形中，最终的降解产物是(*S*)-(＋)-丁二酸-*d*。

接下来我们讨论在 C═C 双键上酶加成反应的立体化学：富马酸到(*S*)-苹果酸[81]的水合和富马酸到天冬氨酸的胺化[82]，这两个反应都有重要的工业价值[83]并总结于图 8.38 中。(－)-苹果酸和(－)-天冬氨酸的绝对构型已很清楚，赤式-

图 8.37　在 NADH 存在下来自乙醇并转移到 NADH C(4)上的氢的前立体异构现象

和苏式-苹果-3-*d* 酸已能被 NMR 谱识别(它们是非对映异构体，在 NMR 谱上不同)，而且它们的构型已通过可控立体化学合成明确归属(图 8.39)[84,85]。在 D_2O 溶液的苏式酸(**81**)二价阴离子中，羧酸基大部分是反式的(由于静电排斥作用)，由此得出，氢原子处于旁式；故这些质子的偶合常数较小($J=4$ Hz)。相反，通过生物合成(参阅下文)得到的赤式异构体 **82** 的氢原子彼此间大部分成反式，故它们的偶合常数较大($J=6\sim7$ Hz)。

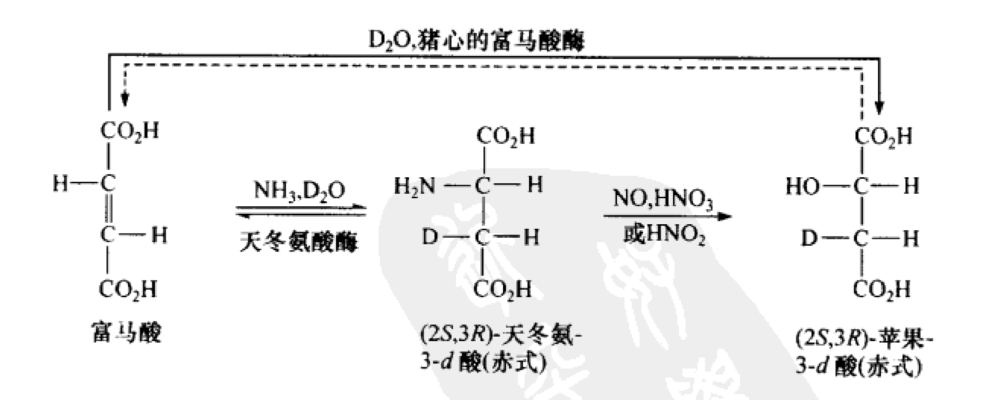


图 8.38　富马酸酶和天冬氨酸酶反应的立体化学

尽管 D_2O 加成到富马酸上是可逆的，它只生成单氘代富马酸，且只限于非氘代富马酸的回收。这表明加成和消去步骤是立体有择的，它们的立体化学途径(顺或反)是相同的。在以富马酸酶作为传递剂的 D_2O 加成中(图 8.38)，(*S*)-(−)-苹

图 8.39　外消旋苏式-苹果-3-*d* 酸的合成

果-3-*d* 酸赤式异构体的形成将 C(3)的绝对立体化学与 C(2) 的联系起来，并证实了 C(3) 的构型是 *R*。由于生成的(*S*)-(－)-天冬氨酸-3-*d* 在以天冬氨酸酶作为传递剂的氨加成中生成富马酸(图 8.38)，它通过亚硝酸脱氨作用转化为相同的(2*S*,3*R*)-(－)-苹果-3-*d* 酸，又因为后一反应不影响 C(3) 的构型，所以天冬氨酸一定也是 3*R* 构型［C(2) 上亚硝酸脱氨作用的立体化学过程涉及构型保持的事实在文献中已有记载］。由此可知，在富马酸转化成苹果酸或天冬氨酸的过程中，在 C(3) 上加成的氢(在相反的反应中是吸走的氢)是前-*R* 型，加成到富马酸上来自水或氨水的质子是从 C(3)的 *Re* 面进攻的(*Re* 面是图 8.38 双键的前面)。另外，由于两个例子中的 C(2)上的构型都是 *S* 型，这样，图 8.38 中的 C(2)加成则必定是从后面(即从 *Si* 面)进行的。这样整个图中描述的便是生成 2*R*,3*R* 异构体(图 8.40)的反式加成中的一种。一个类似的立体化学过程可在马来酸、柠康酸(α-甲基马来酸)和中康酸(α-甲基富马酸)与水的加成中观察到[75]。

图 8.40　D_2O 和 ND_3(或 NH_3/D_2O)与富马酸加成的立体化学过程

生物化学反应中还有许多另外的阐明前立体异构现象的例子。例如，Cornforth和他的合作者[86](参阅文献[75])对角鲨烯生物合成的精彩阐述(此项工作获得了 1975 年度的诺贝尔化学奖)，或最近对酪氨酸[87a]、组氨酸[87b]和 5-羟基

色氨酸[87c]的酶促脱羧的研究,以及对吡咯烷士定生物碱生物合成的立体化学阐述[88]。人们已经对氨基酸代谢反应的立体化学做了综述[89]。

最后应提及的是,除了氢同位素外,碳同位素(^{12}C、^{13}C)和氧同位素(^{16}O、^{18}O)也被用于解析酶立体化学[5b]。

关于本节所讨论主题的更详尽资料见参考文献[90]。

参考文献

[1] Hirschmann, H. and Hanson, K. R. (a) *Tetrahedron* **1974**, *30*, 3649. (b) *Eur. J. Biochem*. **1971**, *22*, 301. (c) *J. Org. Chem*. **1971**, *36*, 3293.

[2] Hanson, K. R. *J. Am. Chem. Soc*. **1966**, *88*, 2731.

[3] Mislow, K. and Siegel, J. *J. Am. Chem. Soc*. **1984**, *106*, 3319.

[4] Mislow, K. and Raban, M. *Top. Stereochem*. **1967**, *1*, 1.

[5] Eliel, E. L. (a) *J. Chem. Educ*. **1980**, *57*, 52. (b) *Top. Curr. Chem*. **1982**, *105*, 1.

[6] Bentley, R. *Molecular Asymmetry in Biology*, Academic Press, New York, Vol. 1, 1969, Vol. 2, 1970.

[7] Anet, F. A. L. and Park, J. *J. A. Chem. Soc*. **1992**, *114*, 411.

[8] Evans, E. A. and Slotin, L. *J. Biol Chem*. **1941**, *141*, 439.

[9] Wood, H. G., Werkman, C. H., Hemingway, A., and Nier, A. O. *J. Biol. Chem*. **1942**, *142*, 31.

[10] Bublitz, C. and Kennedy, E. P. *J. Biol. Chem*. **1954**, *211*, 951.

[11] Ogston, A. G. *Nature (London)* **1948**, *162*, 963.

[12] Bentley, R. *Nature (London)* **1978**, *276*, 673.

[13] Easson, L. H. and Steadman E. *Biochem. J*. **1933**, *27*, 1257.

[14] Bergman, M. *Science* **1934**, *79*, 439.

[15] Drysdale, J. J. and Phillips, W. D. *J. Am. Chem. Soc*. **1957**, *79*, 319.

[16] Nair, P. M. and Roberts, J. D. *J. Am. Chem. Soc*. **1957**, *79*, 4565.

[17] Waugh, J. S. and Cotton, F. A. *J. Phys. Chem*. **1961**. *65*, 562.

[18] Gutowsky, H. S. *J. Chem. Phys*. **1962**, *37*, 2196.

[19] Hirschmann, H. "Newer Aspects of Enzyme Stereochemistry," in Florkin, M. and Stotz, G., eds., *Comprehensive Biochemistry*, Vol. 12, Elsevier, New York, 1964, p. 236.

[20] (a) Pirkle, W. H. *J. Am. Chem. Soc*. **1966**, *88*, 1837. (b) Pirkle, W. H. and Hoover, D. J. *Top. Stereochem*. **1992**, *13*, 263.

[21] Eliel, E. L. *J. Chem. Educ*. **1971**, *48*, 163.

[22] Hanson, K. R. *Annu. Rev. Biochem*. **1976**, *45*, 307.

[23] Martin, M. L., Mantione, R., and Martin, G. J. *Tetrahedron Lett*. **1965**, 3185.

[24] Martin, M. L., Martin, G. J., and Coufignal, R. *J. Chem. Soc. B* **1971**, 1282.

[25] Beaulieu, P. L., Morriset, V. M., and Garratt, D. G. *Can. J. Chem*. **1980**, *58*, 928.

[26] Siddall, T. H. and Stewart, W. E. *Proc. Nucl. Mag. Reson. Spectrosc*. **1969**, *5*, 33.

[27] Jennings, W. B. *Chem. Rev*. **1975**, *75*, 307.

[28] Abragam, A. *The Principles of Nuclear Magnetism*, Oxford University Press, Oxford, 1961, p. 480.

[29] Sokolov, V. I., Petrovskii, P. V., and Reutov, O. A. *J. Organometal. Chem*. **1973**, *59*, C27.

[30] Whitesides, G. M., Holtz, D., and Roberts, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 2628.
[31] Schiemenz G. P. and Rast, H. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 4685.
[32] Martin, M. L. and Martin, G. J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1966**, 317.
[33] Kainosho, M., Ajisaka, K., Pirkle, W. H., and Beare, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5942.
[34] Devriese, G., Ottinger, R., Zimmerman, D., Reisse, J., and Mislow, K. *Bull Soc. Chim. Belg.* **1976**, *85*, 167.
[35] Wilson, N. K. and Stothers, J. B. *Top. Stereochem.* **1974**, *8*, 1; especially p. 17.
[36] Goering, H. L., Eikenberry, J. N., Koermer, G. S., and Lattimer, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1493.
[37] Fraser, R. R., Schuber, F. J., and Wigfield, Y. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8795.
[38] Binsch, G. *Top. Stereochem.* **1968**, *3*, 97.
[39] Gaudemer, A. "Determination of Configuration by NMR Spectroscopy," in Kagan, H. B., ed., *Stereochemistry, Fundamentals and Methods*, Vol. 1, Thieme, Stuttgart, Germany, 1977, p. 73.
[40] Hill, R. K. and Chan, T.-H. *Tetrahedron* **1965**, *21*, 2015.
[41] Raban, M. and Mislow, K. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 3961.
[42] Mislow, K., O'Brien, R. E., and Schaefer, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5512.
[43] Hill, R. K., Yan, S., and Arfin, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7857.
[44] Aberhart, D. J. and Lin, L. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7859; *J. Chem. Soc. Perkin I*, **1974**, 2320.
[45] Baldwin, J. E., Loliger, J., Rastetter, W., Neuss, N., Huckstep, L. L., and De La Higuera, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3796.
[46] Kluender, H., Bradley, C. H., Sih, C. J., Fawcett, P., and Abraham, E. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6149.
[47] Binsch, G. and Franzen, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 3999.
[48] McKenna, J., McKenna, J. M., and Wesby, B. A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1970**, 867.
[49] Franzen, G. R. and Binsch, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 175.
[50] Morris, D. G., Murray, A. M., Mullock, E. B., Plews, R. M., and Thorpe, J. E. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 3179.
[51] Gielen, M., Close, V., and de Poorter, B. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1974**, *83*, 339.
[52] Kessler, H. *Angew Chem. Int. Ed. Engl.* **1970**, *9*, 219.
[53] Jackman, L. M. and Cotton, F. A., eds., *Dynamic Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, Academic Press, New York, 1975.
[54] Roberts, J. D. *Pure Appl. Chem.* **1979**, *51*, 1037; Binsch, G. and Kessler, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 411.
[55] Gasparrini, F., Lunazzi, L., Misti, D., and Villani, C. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 163.
[56] Leonard, J. E., Hammond, G. S., and Simmons, H. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5052.
[57] Roberts, J. D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, *2*, 53.
[58] Spassov, S. L., Griffith, D. L., Glazer, E. S., Nagarajan, K., and Roberts, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 88.
[59] Pople, J. A., Schneider, W. G., and Bernstein, H. J. *High Resolution Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, McGraw-Hill, New York, 1959.

[60] Binsch, G. "Band-Shape Analysis," Jackman, L. M. and Cotton F. A., eds,, *Dynamic Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, Academic Press, New York, 1975, p. 45.
[61] Kurland, R. J., Rubin, M. B., and Wise, W. B. *J. Chem. Phys.* **1964**, *40*, 2426.
[62] Dahlqvist, K.-I. and Forsén, S. *J. Phys. Chem.* **1965**, *69*, 4062.
[63] Binsch, G., Eliel, E. L., and Kessler, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 570.
[64] Balaban, A. T. and Farcasiu, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1958.
[65] Lehn, J.-M. *Top. Curr. Chem.* **1970**, *15*, 311.
[66] Lambert, J. B. *Top. Stereochem.* **1971**, *6*, 19.
[67] Buschweller, C. H., Anderson, W. G., Stevenson, P. E., and O'Neil, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4338.
[68] Saunders, M. and Yamada, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1882.
[69] Izumi, Y. *Angew. Chem, Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 871.
[70] Izumi, Y. and Tai, A., *Stereo-Differentiating Reactions: The Nature of Asymmetric Reactions*, Academic Press, New York, 1977.
[71] Alworth, W. L. *Stereochemistry and Its Applications in Biochemistry*, Wiley, New York, 1972.
[72] Frey , P. A., ed., *Mechanism of Enzymatic Reactions. Stereochemistry*, Elsevier, New York, 1986.
[73] Loewus, F. A., Westheimer, F. H., and Vennesland, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 5018.
[74] Levy, H. R., Loewus, F. A., and Vennesland, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 2949.
[75] See Arigoni, D. and Eliel, E. L. *Top. Stereochem.* **1969**, *4*, 127.
[76] Adams, M. J., Rossman, M. G., Kaplan, N. O., et al. *Proc. Natl. Acad Sci. USA* **1973**, *70*, 1968.
[77] Vennesland, B. *Top. Curr. Chem.* **1974**, *48*, 39.
[78] Cornforth, J. W., Ryback, G., Popjak, G., Donninger, C., and Schroepfer, G. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1962**, *9*, 371.
[79] Oppenheimer, N. J., Marschner, T. M., Malver, O., and Kam, B. L. "Stereochemical Aspects of Coenzyme-Dehydrogenase Interactions," in Frey, F. A., ed., *Mechanism of Enzymatic Reactions. Stereochemistry*, Elsevier, New York, 1986, p. 15.
[80] You, K.-S., Arnold, L. J., Allison, W. S., and Kaplan, N. O. *Trends Biochem. Sci.* **1978**, *3*, 265.
[81] Englard, S. and Colowick, S. P. *J. Biol. Chem.* **1956**, *221*, 1019.
[82] Krasna, A. I. *J. Biol. Chem.* **1958**, *233*, 1010.
[83] Chibata, S. "Applications of Immobilized Enzymes for Asymmetric Reactions," in Eliel, E. L. and Otsuka, S., eds., *Asymmetric Reactions and Processes in Chemistry*, ACS Symposium Series 185, American Chemical Society, Washington, DC, 1982, p. 195.
[84] (a) Gawron, O. and Fondy, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 6333; (b) Gawron, O., Glaid, A. J., and Fondy, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 3634.
[85] Anet, F. A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 994.
[86] Cornforth, J. W. Q. *Rev. Chem. Soc.* **1969**, *23*, 125; *Chem. Soc. Rev.* **1973**, *2*, 1; *J. Mol. Catalysis* **1976**, *1*, 145.
[87] (a) Battersby. A. R., Chrystal, E. J. T., and Staunton, J. *J. Chem. Soc. Perkin I* **1980**, 31; (b) Battersby, A. R., Nicoletti, M., Staunton, J., and Vleggaar, R. *J. Chem. Soc. Perkin I* **1980**, 43;

(c) Battersby, A. R., Scott, A., and Staunton, J. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4685.

[88] Kunec, E. K. and Robins, D. J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 1450.

[89] Young, D. W. *Top. Stereochem.* **1994**, *21*, 381.

[90] Eliel, E. L. and Wilen, S. H. *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley, New York, 1994, pp. 513-532.



第 9 章　烯烃的立体化学

9.1　烯烃的结构与顺-反异构现象的本质

9.1.1　引言

在绝大多数烯烃(alkenes 或 olefins)中,两个双键键合的碳原子和另外四个与它们相连的取代基是共平面的(图 9.1)。普遍接受的轨道描述是 sp^2 杂化的碳原子。

双键碳原子之间以及与它们相连的取代基(分别是 a、b 和 c、d)之间通过 sp^2 杂化的 σ 键键合,它们又进一步通过这两个碳原子剩余的 p 轨道从侧面重叠,形成 π 键。虽然 C—C σ 键的强度大约为 83 kcal/mol(347 kJ/mol),而 π 键的强度由于非优势的侧面重叠,仅为 62 kcal/mol(259 kJ/mol),这两个数值之和的 145 kcal/mol(607 kJ/mol)普遍被认为是 C═C 双键的总能量。

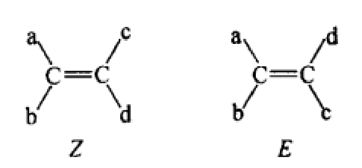


图 9.1　*Z*-和 *E*-烯烃
Cahn-Ingold-Prelog 的优先次序是
a>b 和 c>d

2-丁烯[1](图 9.1,$Z \rightleftharpoons E$,a = c = CH_3,b = d = H)的热异构化活化能垒 E_a = (62 ± 1)kcal/mol[(259 ± 5)kJ/mol],提供了一种直接测量 π 键强度的方法。因为在从 *Z* 旋转至 *E* 异构体的过程中,两个烯烃碳原子的 p 轨道变得相互垂直而不再重叠。因此在过渡态中 π 键完全断裂。CHD ═CHD[2] 中的能垒为 65 kcal/mol(272 kJ/mol),与 2-丁烯的值相似。

在非张力、非共轭的烯烃中,C ═C 双键的键长在 133.5～135 pm(1.335～1.35 Å)[3]范围内,但是在共轭烯烃和 C ═C 双键被削弱的(9.1.4 节)其他烯烃中,C═C 双键的键长被拉长。虽然基础课本中常称

R
C═C
R′

这一键角是 120°,这只能说是接近于真实情况;因为这种类型中的一部分不可能具有局域的 $\mathbf{C_{3h}}$ 对称性,因此也就没有了这三个键角(R—C ═C、R′—C ═C 和 R—C—R′)应该相等的理由。事实上,乙烯本身的 H—C—H 键角已经通过电子衍射测定为 116.6°[4]或 117.8°[5]。在丙烯中,C ═C—C 键角为 124.3°,C ═C—H 键角[6,7a]为 119°;在顺-2-丁烯中的 C—C ═C 键角[8]为 125.8°。在异丁烯(2-甲基

丙烯）中的 CH_3—C—CH_3 键角是 115.3°[7b,9]。这样似乎是，在以上实例中 R—C—R′键角普遍小于 120°，而 R—C═C 键角大于 120°。

顺-反异构现象（有时也称之为几何异构现象，在本书中我们将不使用这一术语）是非对映异构现象中的一类：顺式和反式异构体是（极少有例外，参阅下文）非镜像立体异构体，它存在的充要条件是，在双键每一端的取代基是不同的；参见图 9.1，这意味着 a≠b 和 c≠d。对 a、b 与 c、d 的一致性没有限制；因此，abC═Cab 显示顺-反异构现象。关于顺-反异构现象的其他条件不是绝对的：条件之一是扭转角 a—C—C—c、a—C—C—d、b—C—C—c 和 b—C—C—d 几近为 0°或 180°（也就是说，烯烃是平面或近于平面的，这些扭转角与 0°或 180°的偏差有几度是正常的）；第二个条件是，顺-反异构体互变的能垒应足以高至使它们成为可以区分的实体。一般说来烯烃都能满足这两个条件；如上所述，烯烃中的旋转能垒要比烷烃中的高得多［例如，丁烷的中心 C—C 键的旋转能垒为 3.6 kcal/mol(15.1 kJ/mol)］。后面我们将会讨论能垒较低和（或）烯烃明显非平面的例外情形。

9.1.2 命名法

图 9.1 中所示的两种排布，根据它们在 Cahn-Ingold-Prelog 次序规则（参阅 5.2 节）中最高优先权原子，在图 9.1 中假定它们为 a 和 c，是处于同侧还是异侧[10,11]而被命名为“*Z*”（来自德文 zusammen，意即一致）和“*E*”（来自德文 entgegen，意即与……相反）。图 9.2 所示为包括 C═N、C═O 双键或部分双键的顺-反异构现象的实例。当描述符号（*Z* 或 *E*）是名称的一部分时，它被置于名称前面的括号内；这样图 9.2 中的结构 **A** 和 **B** 就分别被称之为（*Z*）-1-溴-1,2-二氯乙烯和（*E*）-（乙醛肟）。描述符号 *Z* 和 *E* 总是用斜体表示，在肟的情形中，由于描述符号与全名有关，因此名称中的两部分都被置于括号内。图 9.3 显示了位次与描述符号共同使用的情形。

A: *Z*　　**B**: *E*　　**C**: *Z*　　**D**: *E*　　**E**: *Z*

图 9.2　*E*-*Z* 命名实例

1968 年以前，前缀顺式（*cis*）和反式（*trans*）被用于烯烃，而前缀顺式（*syn*）和反式（*anti*）被用于对肟和其他的醛、酮的衍生物的描述。如图 9.4 所示，旧的命名法可以涵盖从简单（如丁烯 **F**）到繁杂（如苯乙酮肟 **G**）、从易于混淆（如 3-苯基丁烯

酸 **H**),到不适用(如许多四取代的乙烯,如 **I**)的各种烯烃。此后人们一直使用 *E*-*Z* 命名法,因为它总是非常明确。在能够应用顺式和反式(*cis* 和 *trans*,或 *syn* 和 *anti*)的情形中,认识到 *Z* 并不总是与顺式(*cis* 或 *syn*)相一致,且 *E* 也不需要与反式(*trans* 或 *anti*)相一致是很重要的。这样,在图 9.2 中化合物 **A** 是反式(*trans*),但却是 *Z*;乙醛肟 **B**(习惯上)是顺式(*syn*),但却是 *E*。

(2*E*,4*Z*)-2,4-己二烯酸

3-[*E*-1-氯丙烯基]-(3*Z*,5*E*)-3,5-庚二烯酸

(2*E*,5*Z*)-5-氯-4-[(*E*)-羟磺酰亚甲基]-2,5-庚二烯酸 [Cl(5) > H(3)决定C(4)的次序]

图 9.3　*Z*-*E* 命名的另外实例

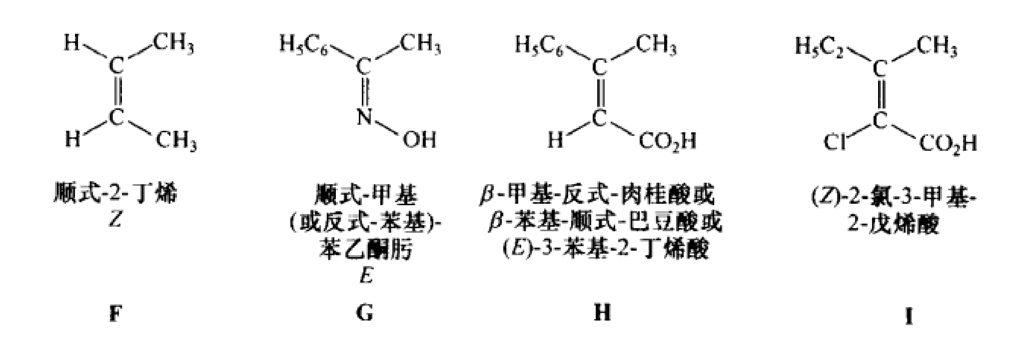


图 9.4　新旧命名法

9.1.3　累积多烯

正如 van't Hoff[12]已经认识到的:顺-反异构现象不仅存在于单烯烃中,而且也存在于含有奇数个双键的累积多烯型的多烯烃 [ab(C═)$_n$Ccd,其中 *n* 为奇数] 中(如在丙二烯等中,当 *n* 为偶数时,存在对映异构现象,这一点将在第 13 章中讨论)。如图 9.5 所示,这种顺-反异构现象是由于 π 键的连续平面相互垂直所致。1959 年[13]首次观察到丁三烯(图 9.6)中的顺反异构体,其非对映异构体之间的能垒相对较低: $CH_3CH═C═C═CHCH_3$ 的 $\Delta H^{\ddagger} = 31.0$ kcal/mol (129.7 kJ/mol)[14],此低能垒推测是由于两性离子或双自由基共振(图 9.5)所致。因此,无论在光化学(漫射日光;参阅下文中关于烯烃的光化学顺-反异构化的讨论)或在 160℃ 下加热,其顺-反异构体很容易地互变就不足为奇了。在取代的己五烯,[5]

累积多烯的情形中,通过 NMR 测出的能垒相当低:对于

$C_6H_5CH_2(CH_3)_2C(C_6H_5)C{=}C{=}C{=}C{=}C{=}C(C_6H_5)C(CH_3)_2CH_2C_6H_5$

的能垒为 19.1 kcal/mol(79.9 kJ/mol);t-$BuC_6H_5C{=}C{=}C{=}C{=}C{=}CC_6H_5t$-Bu 的能垒大约为 80 kJ/mol[15]。

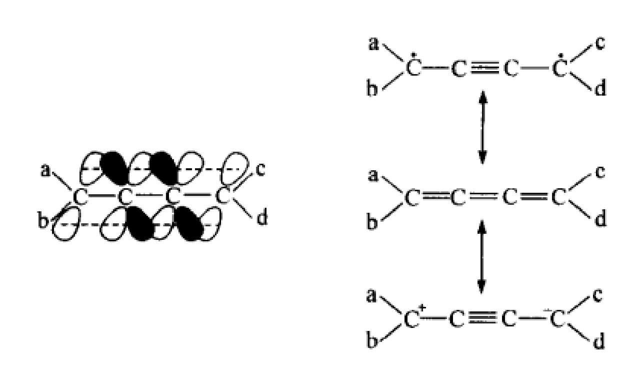


图 9.5 累积多烯中的立体异构现象

H_5C_6 / m-$O_2NH_4C_6$ >C=C=C=C< C_6H_5 / $C_6H_4NO_2$-m

顺式(Z)

H_5C_6 / m-$O_2NH_4C_6$ >C=C=C=C< $C_6H_4NO_2$-m / C_6H_5

反式(E)

图 9.6 丁三烯中的顺-反异构现象

9.1.4 具有低旋转能垒的烯烃和非平面烯烃

有两种可以降低烯烃能垒的方式:提升基态能或降低过渡态能(或两者的结合)[16,17]。空间因素有时降低基态的稳定性;图 9.7 给出两个实例。在取代的烯烃 **A** 中[18],随着 R 基团的大小从氢增加到叔-丁基,其旋转自由能垒从 27.7 kcal/mol(116 kJ/mol)降至 18.3 kcal/mol(76.6 kJ/mol)。在富烯 **B** 中,基团 R 仅仅由氢到甲基的变化,就使得能垒[19]降低 5.7 kcal/mol(23.8 kJ/mol);这种效应或许并不完全来自空间。

即使在化合物 **A** 中的 R═H(图 9.7),其能垒也比 2-丁烯低大约 35 kcal/mol (146 kJ/mol)。甲氧基与顺式排布的甲酯基相对温和的排斥根本不能解释这一差值。合理的解释是,化合物 **A** 是"推-拉"(push-pull 或 capto-dative)烯烃[17,20]的一个典型代表,在这样的烯烃,如图 9.7 中的 **A′**中,其 π 电子有相当大的离域作用。人们或许会认为,中心 C═C 键有相当程度的单键特征,因此其能垒异常地低。也许考虑这种情形[17]的一个更好方法是,假定图 9.7 中所示的规范形式 **A′**实际上代表了过渡态的结构,因为在这一结构中,中心键的扭转角现在为 90°,因此该键

不再有双键特征。**A′**结构的写法意味着,随着旋转活化能量的大幅降低,两性离子过渡态具有高度的稳定化作用。现在人们已经知道了许多其他具有低旋转能垒的推-拉式烯烃的实例[16,17]。

	$\Delta G^{\ddagger}$	
R(in **A**)	kcal/mol	kJ/mol
H	27.7	116.0
CH_3	25.7	107.5
C_2H_5	24.7	103.3
i-C_3H_7	23.3	97.5
t-C_4H_9	18.3	76.6

	$\Delta G^{\ddagger}$	
R(in **B**)	kcal/mol	kJ/mol
H	22.1	92.5
CH_3	16.4	68.6

图 9.7　烯烃中能垒的空间效应

由共振引起的 π 键的离域作用不一定必须是推-拉形式。因此,1,2-二苯乙烯 $C_6H_5CH{=}CHC_6H_5$(顺→反)的能垒是 42.8 kcal/mol(179 kJ/mol),比 2-丁烯低大约 20 kcal/mol(83.7 kJ/mol)[21,22]。基态的空间张力只能解释这一差值的部分原因,因为张力的顺式-1,2-二苯乙烯仅比假设的非张力反式-1,2-二苯乙烯不稳定 3.7~4.2 kcal/mol(15.5~17.6 kJ/mol)[23,24]。因此,必然存在另外的过渡态稳定化作用,推测(参阅 9.3.2 节)是由系间窜越(intersystem crossing)形成的低-卧式共振-离域的三线态双自由基 $H_5C_6\dot{C}H\dot{C}HC_6H_5$ 所致[25]。

在某些烯烃中,平面状态下的空间拥挤可能会很严重,以致后者不再是能量最小值,而是随着基态扭曲[3]变成一个能垒。在本章中图 9.8 所示的化合物就颇为有趣。从 1,2-二苯乙烯(42.8 kcal/mol, 179 kJ/mol)到化合物 **A**[26](21.1 kcal/mol,88.3 kJ/mol),再到化合物 **B**("小能垒",参阅文献[16])的旋转能垒的下降,可以通过三线态双自由基过渡态的稳定化作用的增加给予解释。然而,化合物 **C** 中的"负"能垒,即 **C** 的稳定基态是非平面的,且平面构象代表旋转的过渡态[27,28]的事实,需要一个不同的解释;**B** 和 **C** 之间的差异,推测是由于在 **C** 的平面构象中四个氯取代基的空间相互作用所致。这种情形与在 13 章中将要讨论的 *o*,*o*′-四取代联苯类相似。

显而易见,图 9.9 中所示的多环化合物是手性的,这是由于七元环的半椅式构

A　　B　　C

图 9.8　具有低或“负”能垒的烯烃

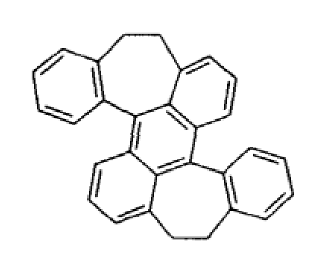


图 9.9　手性桥联的二苯蒽

象造成了末端苯部分扭曲所致。X 射线结构测定显示，七元环中的两个 CH_2CH_2 桥是顺式的，因此，此分子的对称点群为 $\mathbf{C}_2$（而不是 $\mathbf{C}_i$）。这样，该分子就是手性的，事实上它可以通过溶胀微晶三乙酰纤维素（参阅 7.3.4 节）色谱法被拆分。CH_2CH_2 桥的硬度经 ^{1}H NMR 谱测定显示是一种 ABCD 体系。由自旋体系的交换加宽和圆二色（CD）（第 12 章）外消旋化速率的测量，都发现七元环的“翻转”能垒是 23.0～23.2 kcal/mol（96.2～97.1 kJ/mol）[29]。

推-拉式烯烃也会具有扭曲的基态。图 9.10 所示的二硫代二酮 **A** 是实例之一[30]。扭曲角度（81°）和相当长的环间键长[148 pm（1.48 Å）]建议最好将该分子看作主要是以规范式 **A′** 存在。图 9.10 中所示通式 **B**[31] 的相关扭曲推-拉乙烯实际上是手性的，它已经被拆分，并可以 29.9～30.3 kcal/mol（125～127 kJ/mol）的活化能外消旋化。

A　　A′　　B

R=CH_3,X=O
R=C_6H_5,X=O 或 S

图 9.10　扭曲推-拉烯烃

我们以扭曲烯烃领域中的挑战之一，四-叔-丁基乙烯［图 9.11 中的 **C**，$(CH_3)_3C$ 代替了 C_2H_5］对本节做出结论。已经计算[32]出该分子应该以两种不同

的(非对映异构的)扭曲构象存在:一个具有45°的扭曲角和82.3 kcal/mol(344 kJ/mol)的张力能,另一个具有13°的扭曲角和86.3 kcal/mol(361 kJ/mol)的张力能。虽然该分子尚未合成出来[33],但其环状类似物已经被制备[34a]。图9.11所示的两个例子**A**,其中 $n=1$ 或2;具有 $n=2$ 的化合物几乎不显示烯烃的正常反应性[34b]。

然而一个更接近于未知的四-叔-丁基乙烯[34c]示于图9.11中的结构**B**和**C**中。如X射线衍射分析所证明:四醛**B**有一个长的中心双键[136 pm(1.36 Å)],且有28.6°的扭曲角;$CH_3—C—CHO$ 键角被压缩为$(96\pm1)°$(也可参阅文献[35])。C═C双键的Raman拉伸频率在异常低的 $1461cm^{-1}$ 处;UV波谱也是反常的,低温NMR波谱法证明,绕烷基键的旋转被一个12.2 kcal/mol(51.0 kJ/mol)的能垒所阻碍。遗憾的是,各种还原醛基的努力均由于非常稳定的双六元环的半缩醛[图9.11中的结构**A**,$CH_2—O—CHOH$ 代替 $(CH_2)_n$]或其他环状物种而失败。关于张力和非平面烯烃的更广泛的讨论可在其他文献中见到[3]。

图9.11 大张力的烯烃

9.1.5 C═N和N═N双键

有关C═N双键的顺-反异构现象在肟、亚胺、腙等化合物中很重要,而N═N双键的顺-反异构现象则在偶氮化合物[16,36]中有意义。部分双键也可以在酰胺和硫代酰胺(相关的规范结构为:$R—C(O^-)═\overset{+}{N}R_2$ 和 $R—C(S^-)═\overset{+}{N}R_2$)、酯($R—C(O^-)═\overset{+}{O}R'$)、烯酮($>C═\overset{+}{C}—O^-$)等中见到。

表9.1中列出了各种醛、酮与胺(亚胺、腙)衍生物的能垒;包括绕N═N双键的能垒。利用NMR波谱法测出的这些能垒中的部分能垒涉及拓扑化作用而非异构化作用;尽管如此,在大多数情况下,这些系列中的能量显然颇低,以致很难分离出稳定的顺-反异构体。肟和肟醚[38]是特殊的例外情形,它们的 *E-Z*(或 *syn-anti*,参阅9.1.2节)异构体相当稳定,且具有高于39 kcal/mol(163 kJ/mol)的能垒。这里,如在F—N═N—F(表9.1)的情形中,由于氮上吸电子取代基的存在,大大增加了能垒,我们将对其原因做简短探讨。表9.1中大多数其他趋势可以依据共振

效应(C═N 键中 π 电子的离域作用降低了能垒)来解释。六氟丙酮苯基亚胺中的低能垒是一个例外;这似乎是,这里的亚胺键中正常的 $\overset{+}{C}—\overset{-}{N}$极化作用与由吸电子 CF_3 基团稳定化了的带负电荷的碳原子相反:

$$F_3C \leftarrow \overset{\overset{CF_3}{\uparrow}}{\underset{-}{C}} — \overset{+}{N} — C_6H_5$$

因此芳基中的给电子取代基进一步降低了这一能垒[39]。

表 9.1　围绕 C═N 和 N═N 键的 *E-Z* 异构化或拓扑化能垒[1)]

化合物	$\Delta G^{\ddagger}$	
	kcal/mol	kJ/mol
$(CH_3)_2C{=}NC_6H_5$[2)]	20.3	84.9
$(CH_3)_2C{=}NCN$[2)]	18.9	79.1
$(CH_3)_2C{=}N{-}N(CH_3)C_6H_5$[2)]	21.1[3)]	88.3[3)]
$(CF_3)_2C{=}NC_6H_5$[2)]	15.45	64.6
p-$ClC_6H_4(C_6H_5)C{=}NCH_3$	25[3)]	105[4)]
$C_6H_5CH{=}NC_6H_5$	16.5[4,5)]	69.0[4,5)]
$C_6H_5N{=}NC_6H_5$	23.7	99.2
F—N═N—F	35.2	147
$(CH_3)_2\overset{+}{N}{=}N{-}\overset{-}{O}$[2)]	23.3	97.5
p-$ClC_6H_4(C_6H_5)C{=}N{-}O{-}CH_3$	>39	>163

1) 除非特别指明,有关异构化的数据均来自文献[16]。
2) 拓扑化,参阅第 8 章。
3) 在六氯丁二烯中。在二苯醚中发现一个更高的能垒。
4) E_a。
5) 数据来自文献[37]。

如在第 2 章所提到的,酰胺与硫酰胺,

$$R'—\overset{\overset{X}{\|}}{C}—NR_2 \quad (X═O或S)$$

虽然通常书写成 C═X 双键和 C—N 单键,但实际上,由于规范形式

$$R'\underset{\underset{X^-}{|}}{C}{=}\overset{+}{N}R_2$$

的贡献,有部分的 C═N 双键。

硫酰胺比酰胺有更高的旋转能垒,推测是因为具有 C═S 双键的规范形式不

如具有 C═O 双键的重要；相应地，具有 $\bar{S}$—C═$\overset{+}{N}$双键的规范形式对硫酰胺比对胺更重要。因此，*N*,*N*-二甲基硫代乙酰胺的能垒(27.8 kcal/mol, 116.4 kJ/mol)比 *N*,*N*-二甲基乙酰胺的能垒(17.3 kcal/mol, 72.4 kJ/mol)高得多[36,40]。在 L-丙酰胺-L-脯胺酸中，顺-反异构体足以稳定到在反相液相色谱中出现分离的峰[41]；在含有脯胺酸的多肽中，顺-反异构现象是蛋白质结构中一个非常重要的决定性因素。

现在再回到前面讨论过的推-拉烯烃，我们注意到(图 9.12)，这些化合物不仅具有减小的 C═C 双键旋转能垒，而且还具有增大的、围绕与给体和受体原子相连的单键旋转的能垒(在所示的例子中，只有 C—N 能垒是可测的)。因此，C═C 键距比正常的 133 pm(1.33 Å)长出许多，并且缩短了与给体和受体原子相连的键[正常 C—C 键长是 153 pm(1.53 Å)；C—N 键长是 147 pm (1.47 Å)]。或许令人惊奇的是，尽管 CN 取代基的体积颇小，图 9.12 中所示的分子在绕 C—C 键处竟也扭曲了 26°。

图 9.12　在一个推-拉烯烃中的能垒、键长和扭转角[17]

9.2　顺-反异构体的构型测定

顺-反异构体的构型(*E* 或 *Z*)既可以用物理的，也可以用化学的方法测定[42,43]。人们首先使用的是化学方法；这些方法常常建立在非常坚实的基础上。在化学基础上所做的归属，为后来发展起来的物理(主要是波谱的)方法奠定了深厚的基础。然而，现在人们感兴趣的主要是化学方法的历史作用；物理方法更为简便易行，因此在当代化学中几乎只应用物理方法。因此，我们讨论的化学方法将仅限于几个涉及阐述原理的例子。

9.2.1　化学方法

化学方法主要分为三类：绝对的、不影响双键构型相关的和推理的。

绝对方法建立在，其官能团或活性基团彼此处于顺式的异构体有时可以转化成环内酯、酐、酰胺等，而相应的反式异构体则不能的事实。作为一种替代方式，可

由小环烯合成顺式，而非反式异构体。因此，马来酸，即 Z-丁烯二酸经微热就能转变成它的环酐(图 9.13)，通过水合从此环酐又可以转化回到酸：在这个早已为人熟知的事实基础上，van't Hoff[44]将马来酸归属为顺式-或 Z-构型。反式异构体，富马酸，E-丁烯二酸只有在高得多的温度下才能转变为同样的酐，推测是热异构化的结果。通过苯或对苯醌(图 9.13)的氧化形成马来酸的过程支持了这种 Z 构型归属。类似的原理已经应用于肟的构型归属[43]。

图 9.13　马来酸和富马酸的构型

与在手性分子中确定构型的情形一样(5.5 节)，一旦能够确切地知道一些烯烃的构型，其他烯烃的构型也就可以用关联的方法得以确定。这些方法的可靠性一方面受到用于相关的转化过程中的顺-反异构化可能性的限制；另一方面，在那些涉及烯碳原子的反应中，又受到涉及这些反应的空间过程不确定性的限制。

图 9.14 展示了一个不涉及在烯碳原子上反应的例子：较高熔点的(反式)巴豆酸与富马酸的构型相关经由三氯巴豆酸[45]传递。虽然现在已经知道将 E-构型归属为熔点是 72℃ 的巴豆酸是正确的，但没有合理地排除转变过程中的异构化($E \rightarrow Z$)，图 9.14 所体现的论据有些不够充分。在这样的相关性中，更可取的是让 E 和 Z 异构体都建立这种相关，以确保没有立体趋同，或至少可以监控(通过物理方式)构型单一的原料得到构型单一的产物。建立在后一监控基础上的假设是，如果发生构型变化，它将并不完全，而是生成顺-反构型都有的混合物；如果这种相关是以较不稳定的(顺式?)异构体进行的话，则该假设更加确定。

图 9.14　巴豆酸(熔点 72℃)与富马酸的构型相关

将烯烃归属为 E 或 Z 构型的第三种方法，是通过定向立体有择合成。下面将定义术语“立体有择”(stereospecific)和“立体选择”(stereoselective)；“直接的”意味着所选择反应的立体化学产物能够被明确预测；所涉及的原理与 5.5.6 节中所讨论的手性中心的构型归属相同。根据 Zimmerman 等的观点[46]，立体选择性反应是这样一种反应，在此反应中仅生成(主要地或)两种或更多种可能的立体异构体中的一种。因此，图 9.15 所示的反应是立体选择性的：在两种可能的加成产物的立体异构体(E、Z)中，仅生成了 Z 异构体。相反，术语立体有择则表示原料与产物间确定的构型关系。这样，在图 9.16 的例子中，左边的脱 HBr 作用(通过 KOH)是立体有择的：内消旋二溴化物生成顺式(E)溴代 1,2-二苯乙烯，而其手性立体异构体则生成反式(Z)异构体。术语“立体选择性”一词可以被分级[“高度立体选择性”(highly stereoselective)、“中等立体选择性”(moderately stereoselective)]。所有的立体有择反应一定也是立体选择性的，反之却未必如此(由于苯基乙炔只有一种唯一的结构而不存在立体异构体，所以在图 9.15 中所示的反应不是立体有择的)。

$C_6H_5C\equiv CH + CH_3XH \xrightarrow{碱}$ H_5C_6(H)C=C(H)XCH_3

图 9.15　炔烃的亲核加成，其中 X = O 或 S

KOH (−HBr)；$C_6H_5S^-Na^+$；Br_2；Zn,EtOH

mp 19℃ E　　内消旋，较高熔点，μ = 0.4~0.9deb　　反式(固体)

mp 31℃ Z　　手性，低熔点，μ = 2.8 deb　　顺式(液体)

图 9.16　1,2-二苯乙烯的二溴代物、1,2-二苯乙烯及溴-1,2-二苯乙烯的互变

这种类型的归属有三种途径：炔烃(乙炔)加成、由已知构型的饱和化合物合成和“其他”方法，其中 Witting 反应可能是最重要的。

在这三种方法中，炔烃加成是最简单的，因为炔烃本身没有立体化学，其立体化学产物(顺式或反式烯烃的形成)仅取决于加成的立体化学过程(顺式或反式)。

因此,与亲电加成[47]相比,如图 9.15 中所示的亲核加成反应实例,可以肯定地以反式形式发生[43,48],生成 Z 烯醇(或硫醇)醚。人们相信,引入的亲核试剂的电子对和 π 键的 p 电子彼此趋于尽可能地远离;然后以构型保持的阴离子的质子化导致反式加成[49]。

在第二种方法中,烯烃构型通过推理的方式与饱和前体的构型(假定已知)相联系。只有其立体化学过程是确定无疑的反应,该方法才适用。离子型 E2 消除和热解消除反应[50]完全符合这一点。在非束缚(即非环)体系中双分子离子消除反应几乎总是以反迫式进行(少数例外似乎是被限制在用有位阻的碱,如叔-醇盐进行的四季铵盐的消除反应)。那么该方法成功的必要条件是:饱和反应物的构型是已知的。一个经典的例子[51]示于图 9.16;前体物“二溴芪”(1,2-二溴-1,2-二苯乙烷)的构型很容易从它们的偶极矩推断出来[52];因为苯基倾向于反迫,内消旋异构体(反迫式溴)的偶极矩比起手性异构体(旁式溴)要小得多。如果假设 KOH 和苯硫酚钠(PhS^-Na^+)两者消除的立体过程是反式的,则均二苯乙烯(1,2-二苯乙烯)和示于图 9.16 的 α-溴二苯乙烯的构型将是必然的结果;于是用锌和乙醇将溴-1,2-二苯二烯还原成 1,2-二苯乙烯的过程,将以构型保持进行。

也许令人惊奇的是,相当的立体选择性和据此所做的产物构型的预测或许也可以在 Wittig 反应[53,54]中获得,在这种反应中,烯烃可以说是将两部分放在了一起,一部分是以亚烷基正膦 $RCH{=}P(C_6H_5)_3$(或一般为 $RC{=}PR_3$)的形式,另一部分是以酮或醛的形式,$O{=}CRR'$。当第二种试剂是脂肪醛,$O{=}CHR$,且反应在严格控制的条件下进行时,顺式-或 Z-烯烃一般将是几近唯一的产物,它是经由一个顺式-oxaphosphetane 中间体(图 9.17)形成的。

图 9.17 生成 Z 烯烃的 Wittig 反应(在没有 Li 盐存在下)
Li 盐促进进一步生成 E 产物中间体 oxaphosphetane 的平衡

有趣的是,当 Wittig 试剂由二苯并磷(图 9.18)衍生而来时,在动力学控制的反应中,甚至由脂肪醛都会以高于 6∶1 的优势生成[55]反式烯烃。相反,在其中芳

基带有 o-甲基或者 o,o′-二氟取代基的三芳基磷衍生的 Wittig 试剂，会造成顺式烯烃优势的增强，在这些实例中立体选择性还是令人满意的[56]。

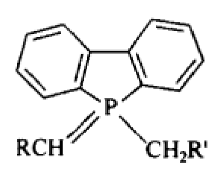


图 9.18　由二苯并磷衍生的亚烷基正膦

一个有趣的可能性是将反应速率而不是反应产物用于构型的归属。这一构想(动力学的利用)在烯烃形成和烯烃消耗的反应中都可以应用。两个实例足以阐述这一原理(也可参阅文献[57])。

在 2-溴丁烷的脱卤化氢反应中，2-丁烯异构体以 $E:Z$ 大约 6:1 的比率形成[58]。该反应的简图示于图 9.19。基于以下的讨论人们能够预测形成的主要产物是 E(反式)异构体：顺式和反式异构体的形成涉及溴和非对映异位氢原子 H_1 或 H_2 成反迫的过渡态。过渡态 $A^{\ddagger}$(H_2 的消除)优于过渡态 $B^{\ddagger}$，因为它处于起始构象 **A** 和产物 P_A 之间，而 $B^{\ddagger}$ 位于 **B** 与 P_B 之间，且由于 **A** 的能级低于 **B** 的能级(缺少 CH_3/CH_3 的旁式相互作用)，P_A 能级低于 P_B 的能级(反式产物比顺式更稳定；参阅 9.3.1 节)。因此，除非发生最不可能的能量表面的双交叉，过渡态 $B^{\ddagger}$ 在 $A^{\ddagger}$ 之上(图 9.19)，这样主要产物必定是反式异构体。

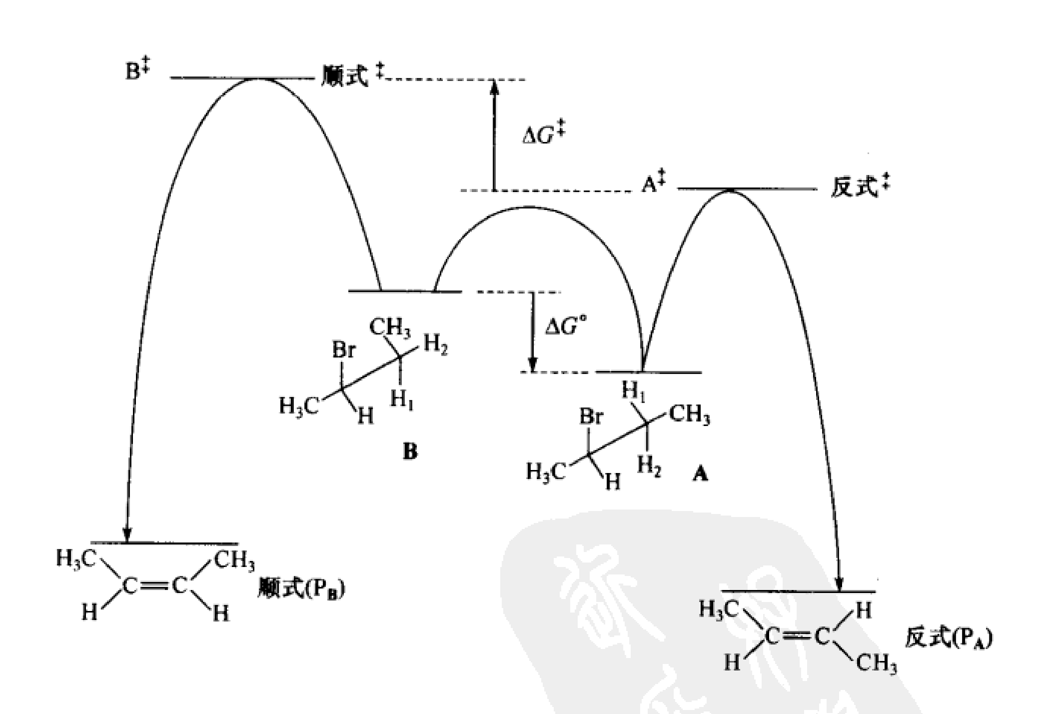


图 9.19　2-溴丁烷的脱卤化氢作用

一个更为重要的、反应产物的组成被用来归属它的前体物构型的例子是肟的 Beckmann 重排[59,60]。我们已经提及(5.5.6 节)，在 Beckmann 重排中的迁移基团保留其构型。然而，即使当迁移基团是非手性的，在这种重排中仍存在一个重要的立体化学特性：迁移的基团是与肟的 OH 部分处于反式的基团(图 9.20)。这一事

实允许人们由肟形成的酰胺的性质来推断肟的立体化学。因此,(*E*)-(苯乙酮肟)(图 9.20, **A**, R = C_6H_5, R′ = CH_3)用酸处理经过苯基迁移生成乙酰苯胺($CH_3CONHC_6H_5$),而相应的 *Z* 肟 **B** 将通过甲基迁移,形成 *N*-苯甲酰乙胺($C_6H_5CONHCH_3$)。

R~ 意味着R迁移;
R'~ 意味着R'迁移

图 9.20 Beckmann 重排过程

9.2.2 物理方法

由于顺-反异构体是非对映异构体,通常它们具有不同的物理性质。如果这些差异能够依据构型(*E* 或 *Z*)很好地给以解释,那么它们就能够用于构型的归属。这里将只讨论较容易测量、且通常是明显不同的性质,如偶极矩、沸点、密度、折射率、振动(IR-Raman)波谱和包括^{1}H 和^{13}C 的 NMR 波谱。在其他的技术中,更早提到的是 X 射线和电子衍射法,以及微波波谱法,它们均可用于构型的归属,尽管后两种仅用于一些相对较小的分子[61]。

9.2.2.1 偶极矩

如图 9.21 所示,偶极矩(参阅文献[62])与构型的关系相当直接。在一个 1,2-二取代的烯烃(XCH ═CHY)中,如果 X 与 Y 都是给电子或都是吸电子的,那么顺式异构体的偶极矩一般都很大,而反式异构体的将很小或为零(也就是说 $\mu_{顺} > \mu_{反}$)。另一方面,如果 X 是给电子的,Y 是吸电子的,或反过来,则 $\mu_{反} > \mu_{顺}$。在三取代的烯烃 XCH ═CYZ 中,情况不是很确定,可是如果 Z 为烷基,X 和 Y 是卤素或其他的强吸电子基团,X 与 Y 的排布(顺式或反式)将是明确的。表 9.2 中的第三列列出了一些重要的偶极矩。除环辛烯以外,构型可以由已知的偶极矩推断出来,尽管在一些例子中差别可能格外地小。1-氯-2-碘乙烯原来的明显不够合理的偶极矩(参阅文献[43])次序,后来被修正了过来[65]。在反式-环辛烯中,反式-XCH ═CHX 正常的 $\mathbf{C_{2h}}$对称性被减少到至多为 $\mathbf{C_2}$(在一般的扭曲构象中,参阅第 13 章);因此(参阅 4.5.2 节),该化合物可以有偶极矩,而 $\mathbf{C_{2h}}$对称性的化合物却没有。如此大的偶极矩或许可以与双键的高扭曲特性相关连(扭转角在 136°~157°之间,参阅文献[17]的第 166 页和第 13 章)。

$\mu_{顺} > \mu_{反}$
例如 CHBr ═CHBr
$\mu_{顺}$ = 1.35deb; $\mu_{反}$ = 0

$\mu_{顺} > \mu_{反}$
例如 CH_3CH ═CHCH_3
$\mu_{顺}$ = 0.25deb; $\mu_{反}$ = 0

$\mu_{反} > \mu_{顺}$
例如 CH_3CH ═CHCN
$\mu_{顺}$ = 4.08deb; $\mu_{反}$ = 4.53deb

图 9.21　偶极矩与顺-反构型

9.2.2.2　密度、折射率和沸点

虽然测量偶极矩的仪器并不复杂，但或许并不常备。所幸的是，“偶极规则”[67]预测出，较大偶极的异构体将具有较小的摩尔体积(推测是由于，通过相反电荷端的静电吸引作用增强了偶极分子自缔合的趋势)，从而具有较高的密度、折射率、沸点以及气相色谱(GC)中非极性柱上的保留体积。如在表 9.2 中的 4～6 列所示，数据普遍遵守这一规则。假如两种非对映异构体均在手边，并且假如所测的量对两者稍有不同，则刚刚提到过的简单测量就能应用于构型的归属。

表 9.2　偶极矩和偶极规则[1)]

化合物		μ/deb[2)]	bp/℃ (760 mm)	n^{20}	D^{20}/(g/mL)
CHCl ═CHCl	顺式	1.84	60.3	1.4486	1.2835
	反式	0	47.4	1.4454	1.2583
CHCl ═CHI	顺式	1.27[3,4)]	116～117	1.5829	2.2080(15℃)
	反式	0.55[3)]	113～114	1.5715	2.1048(15℃)
CH_3CH ═CHCl	顺式	1.64[5)]	32.8	1.4060	0.9347
	反式	1.97[5)]	37.4	1.4058	0.935
CH_3CCl ═CHCl	顺式	2.20[6)]	93	1.4549	1.1870(25℃)
	反式	0.84[6)]	76	1.4498	1.1704(25℃)
CH_3CH ═$CHCH_3$	顺式	0.25[5)]	3.7	1.3931(－25℃)	0.6213
	反式	0	0.9	1.3848(－25℃)	0.6044
$(CH_3)_3CCH$ ═$CHC(CH_3)_3$	顺式	nr[7)]	143	1.4266	0.7439
	反式	nr[7)]	125.0	1.4115	0.7167
CH_3CH ═CHCN	顺式	4.08[5)]	108	1.4182	0.8244
	反式	4.53[5)]	122	1.4216	0.8239

续表

化合物		μ/deb[2)]	bp/℃(760 mm)	n^{20}	D^{20}/(g/mL)
$EtO_2CCH=CHCO_2Et$	顺式	2.59[8)]	223	1.4413	1.067
	反式	2.40[8)]	218	1.4411	1.052
环辛烯	顺式	0.43[9)]	74～75[10)]	1.4682(25℃)	0.8443
	反式	0.82[9)]	75[11)]	1.4741(25℃)	0.8483
环癸烯	顺式	0.44[9)]	194～195[12)]	1.4858	0.8770
	反式	0.15[9)]	194[12)]	1.4821	0.8672

1) 除非另外说明,数据均来自文献[43],Beilstein 第 3 和第 4 增补卷和 McClellan[63]。
2) 除非另外说明,在 25℃的苯中。
3) 由 Errera[64]校正的数据(见注角 4)。
4) 文献[65]。
5) 在气相中[66]。
6) 在 30℃下。
7) 未报道。
8) 在 CCl_4中。
9) 在庚烷中。
10) 在 84 mm 处。
11) 在 78 mm 处。
12) 在 740 mm 处。

9.2.2.3 酸强度

Bjerrum 定律[68](参阅 11.2.3 节):

$$\Delta pK_a = pK_2 - pK_1 = 0.60 + 2.3Ne^2/RT\varepsilon r$$

在不饱和二羧酸的构型归属中是有用的。式中 ΔpK_a 是这种酸的两个 pK_a 值间的差值,N 是阿伏伽德罗常量,e 是电子的电荷,R 是摩尔气体常量,T 是热力学温度,ε 是介质的有效介电常数,r 是酸官能团间的距离。因为一般 r 对于顺二羧酸比反二羧酸要小,所以 ΔpK_a 值将更大,这一事实可被用于构型的归属。例如,马来酸的 ΔpK_a 为 4.19,而富马酸仅为 1.36(图 9.22)。对于不饱和的单羧酸(图 9.22),在 E 和 Z 异构体间的 pK_a 差值要小得多,但 Z 酸是较强的那个酸仍然是明显的。这可能是由于在未解离的酸中,共振的空间位阻所致。

$$RHC{=}CH{-}C({=}O)OH \longleftrightarrow RH\overset{+}{C}{-}CH{=}C(O^-)OH$$

这类共振在阴离子中不如在酸本身中重要,因为在阴离子中,在同碳氧原子上要安置两个负电荷。因此,它稳定阴离子的净效应比酸弱,从而导致了后者的削弱(图

9.23)。为达到这种共振的最大化,共轭 C═C—C═O 体系必须是共面的。在顺式异构体中,β-取代基(图 9.22)干扰了共面性;因此,共振受到一定的空间阻碍,并且由于共振本质上是酸削弱的,顺式酸变得更强,因为将它离子化所需的能量更少。

pK_a(1)2.04	pK_a(1)3.02	R = CH_3	4.42	4.70
pK_a(2)6.23	pK_a(2)4.38	C_6H_5	3.93	4.50
		Cl	3.45	3.79
		Br	3.32	3.71
		I	3.42	3.74

图 9.22　E 和 Z β-取代的丙烯酸 pK_a 值

除马来酸和富马酸的数据来自文献[70]和[71]外,其他数据均来自文献[69]

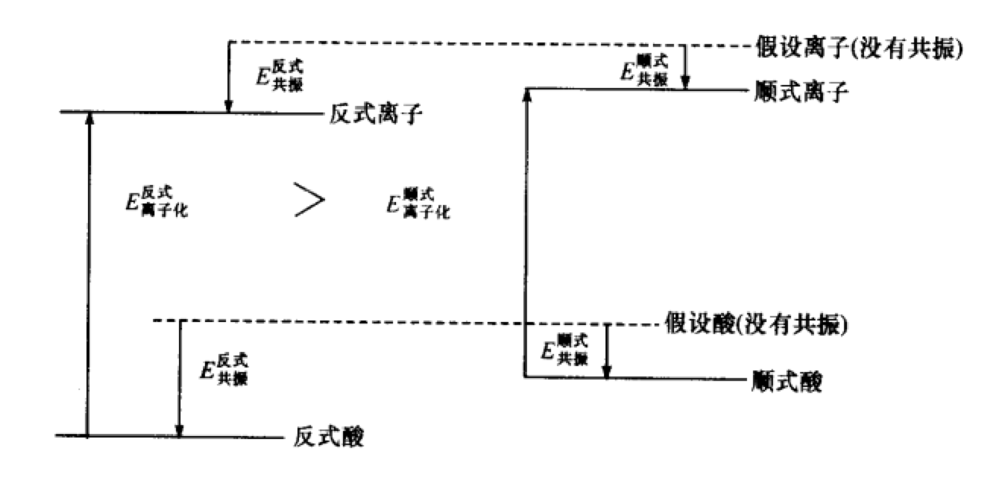


图 9.23　共轭羧酸的共振弱化

假设是这种效应,而不是共振均等地影响酸和离子,因此消除了差异

9.2.2.4　振动(IR-Raman)波谱

在 C═C 拉伸区域(大约 1650 cm^{-1})和═C—H 面外振动区域(970~690 cm^{-1})发现顺-反异构体在 IR 和 Raman 波谱[43,72,73]上存在差异。为了使分子振动产生红外吸收,必然要产生该分子偶极矩的改变;这种情况不适用于 Raman 吸收,然而,它要求这种振动要产生可极化性的变化。因此,反式-1,2-二氯乙烯,(E)-CHCl═CHCl 不显示由于 C═C 拉伸引起的 IR 吸收,因为其偶极矩为零,而且在拉伸运动过程中保持为零。然而,相应于这一振动在 1577 cm^{-1}处有一个强

Raman 吸收。顺式-二氯乙烯，(Z)-CHCl＝CHCl 在 1590 cm^{-1}处显示一个强的 IR C＝C拉伸振动，这是由于此分子在拉伸过程中有偶极矩的变化。相似的差异也出现在富马酸与马来酸，(E)-和(Z)-HO_2CCH＝$CHCO_2H$ 以及反式-和顺式-3-己烯，(E)-和(Z)-C_2H_5CH＝CHC_2H_5 的 IR 波谱中。当在烯烃双键上的取代不对称时，这种差异将较不明显；因为在这种情况下，即使在反式异构体中也只有一个在 C＝C拉伸过程中变化的小偶极矩。因此，反式-2-己烯，(E)-CH_3CH＝CHC_3H_7 在 1670 cm^{-1}处显示一个 C＝C 拉伸频率，尽管比起顺式(Z)异构体在 1656 cm^{-1}处的吸收弱得多；1,2-二氯丙烯，ClCH＝$CClCH_3$ 的 Z 和 E 异构体在 C＝C 拉伸区域内(分别为 1614 cm^{-1}和 1615 cm^{-1})都显示吸收，Z 异构体的吸收要强得多[74]。正如人们预料的，这一标准在一端为吸电子基，另一端为给电子基的烯烃中是失败的(图 9.12)；事实上，在异构的巴豆酸，CH_3CH＝$CHCO_2H$ 中，C＝C 拉伸频率几乎没有差异，而在其相应的酯中情况却完全相反[75](反式比顺式有更强的吸收)。在两种异构体都显示 C＝C 拉伸频率的情形中，反式异构体的波数(1675～1665 cm^{-1})常常比顺式的(1660～1650 cm^{-1})为高[73]。

IR 波谱法在区分 s-顺式和 s-反式-α,β-不饱和酮(图 10.20)中也是有用的工具。s-顺式化合物比 s-反式化合物显示强的 C＝C 拉伸振动(1625 cm^{-1}附近)和弱的C＝O拉伸模式(1700 cm^{-1}附近)。结果是，s-顺式的两键(C＝O 比 C＝C)强度比率(0.7～2.5)比 s-反式化合物的(6～9)要小。

9.2.2.5　核磁共振波谱法

NMR[76,77]是目前区分顺-反异构体最有用、也是最广泛的技术。^1H 和^{13}C 的 NMR 谱可用于推断化合物的构型，化学位移和偶合常数对此也都很有用处。而且，这种方法不仅仅局限于二取代的烯烃(RCH＝CHR′)，尽管它的某些派生方法有这样的局限。

在 RCH＝CR′R″(这里 R″可能是 H)中的烯烃质子的化学位移，通过利用由 Pascual 等[78]首先提出、并在后来被完善的公式进行构型归属[79]。此公式依赖于这样的事实：取代基 R、R′和 R″引起的化学位移的增量是加合的，而且对于 R′和 R″，取决于这些基团与所研究质子是处于顺式还是反式：参见图 9.24，$\delta_{C=CH} = 5.25 + Z_{\text{同}} + Z_{\text{顺}} + Z_{\text{反}}$，这里 $Z_{\text{同}}$、$Z_{\text{顺}}$ 和 $Z_{\text{反}}$ 是取代基 $R_{\text{同}}$、$R_{\text{顺}}$ 和 $R_{\text{反}}$(图 9.24)的特征参数，由表 9.3 给出。通过统计处理[79]估算该公式的精确度显示，在 4298 个例子中，计算所得位移值有 81% 在真实值的 0.20 ppm 范围内，有 94% 在实验值的 0.30 ppm 范围内。由于顺式和反式二取代烯烃计算的位移差值将会是表 9.3 所示的 $Z_{\text{顺}}$ 和 $Z_{\text{反}}$ 的差值，人们能够很容易地

图 9.24　表 9.3 的图示

断定哪一个取代基允许人们在 81% 或 94% 的置信度内计算出结果，并据此做出构型的预测。为了阐述，让我们选取两个三取代的烯烃(因为构型归属的方法在该系列中的应用比在二取代烯烃的系列中受到更多限制)，即 $CH_3CH{=}CBrCH_3$ 和 $CH_3CH{=}CClCO_2H$ 为例。对于 2-溴-2-丁烯，计算出的 E(顺式)异构体的位移值是 5.25 + 0.45 − 0.28 + 0.45 = 5.87(ppm)，Z(反式)异构体为 5.25 + 0.45 − 0.25 + 0.55 = 6.00(ppm)。0.13 ppm 的差值不足以在合理的置信度水平上归属出个别异构体是 E 还是 Z 构型；如果两种立体异构体的化学位移都可以获得，那么可能得出的结论是：具有低场烯烃质子的异构体拥有 Z 构型；相反，对于 2-氯-2-丁烯酸，计算出的 E 异构体的乙烯基的质子位移值为：5.25 + 0.45 + 0.32 + 0.18 = 6.20(ppm)，Z 异构体的为 5.25 + 0.45 + 0.98 + 0.13 = 6.81(ppm)。0.61 ppm 的差值足以从 NMR 数据做出完全可信的归属，即使仅获得一种异构体(对于 0.5 ppm 的位移差值，归属的置信水平为 99.7%。这里我们假设实测的位移值接近于这两个计算值的其中之一)。

表 9.3　示于图 9.24 中的烯烃[1]质子位移的计算参数

取代基 R	R 的 Z_i/ppm		
	$Z_{同}$	$Z_{顺}$	$Z_{反}$
—H	0	0	0
—烷基	0.45	−0.22	−0.28
—烷基-环	0.69	−0.25	−0.28
—CH_2O	0.64	−0.01	−0.02
—CH_2S	0.71	−0.13	−0.22
—CH_2X; X = F, Cl, Br	0.70	0.11	−0.04
—CH_2N	0.58	−0.10	−0.08
—C═C, 孤立的	1.00	−0.09	−0.23
—C═C, 共轭的	1.24	0.02	−0.05
—C≡N	0.27	0.75	0.55
—C≡C	0.47	0.38	0.12
—C═O, 孤立的	1.10	1.12	0.87
—C═O, 共轭的	1.06	0.91	0.74
—CO_2H, 孤立的	0.97	1.41	0.71
—CO_2H, 共轭的	0.80	0.98	0.32
—CO_2R, 孤立的	0.80	1.18	0.55
—CO_2R, 共轭的	0.78	1.01	0.46
—CH═O	1.02	0.95	1.17

续表

取代基 R	R 的 Z_i/ppm		
	$Z_{同}$	$Z_{顺}$	$Z_{反}$
—CN═O	1.37	0.98	0.46
—CCl═O	1.11	1.46	1.01
—OR, R:脂肪的	1.22	−1.07	−1.21
—OR, R:共轭的	1.21	−0.60	−1.00
—OCOR	2.11	−0.35	−0.64
—CH_2—C═O; —CH_2—C≡N	0.69	−0.08	−0.06
—CH_2-芳香环	1.05	−0.29	−0.32
—Cl	1.08	0.18	0.13
—Br	1.07	0.45	0.55
—I	1.14	0.81	0.88
—N—R, R:脂肪的	0.80	−1.26	−1.21
—N—R, R:共轭的	1.17	−0.53	−0.99
—N—C═O	2.08	−0.57	−0.72
—芳香的	1.38	0.36	−0.07
—芳香 *o*-取代	1.65	0.19	0.09
—SR	1.11	−0.29	−0.13
—SO_2	1.55	1.16	0.93

1) 取自文献[79]。[经 E. V. Matter 等允许采用, *Tetrahedron* **1969**, *25*, 693/4。版权©1969 Pergamon Press, Headington Hill, Oxford, UK]

在 RCH═CHR″、RCH═CFR′或 RCF═CFR′类型的烯烃中,质子-质子、质子-氟、氟-氟的偶合常数可被用来归属构型。表 9.4 分别列出顺式和反式排布的原子核的相关偶合常数(对应于 R 与 R′基团的顺-反排布)。按照 Karplus 方程(图 10.26),顺式的质子-质子偶合常数(扭转角为 0°)比反式(扭转角为 180°)的小,几乎没有重叠区域。对于质子-氟偶合,虽然有部分区域重叠,$J_{反}$ 被认为总是大于 $J_{顺}$,对于氟-氟邻位偶合的绝对值也是如此[81]。某些实例示于图 9.25 中。在对称烯烃(RCH═CHR 或 RCF═CFR)中的情形有些复杂,质子(或氟)核是化学位移等价的,因此不能直接观测到偶合常数。然而,从 ^{13}C 的卫星波谱(由于 X—^{13}C—^{12}C—X产生一个 ABX 体系,这里 X = F 或 H),或在质子的情形中,从氘代类似物,RCH═CDR($J_{HH} = 6.49\ J_{HD}$)的波谱中的 H-D 偶合常数,有可能间接地获得偶合常数。

表 9.4　质子-质子、质子-氟和氟-氟偶合常数[1)]

偶合的核(X, Y)	X(R)C=C(Y)(R′) $^{3}J_{顺}$/Hz	R(X)C=C(Y)(R′) $^{3}J_{反}$/Hz
H, H	+4～+12	+12～+9
H, F[2)]	−4～+20	+10～+50
F, F[2)]	+15～+35	−115～−134

1) 部分来自文献[80],这里 X, Y=H 或 F。

2) 也可参阅文献[81]。

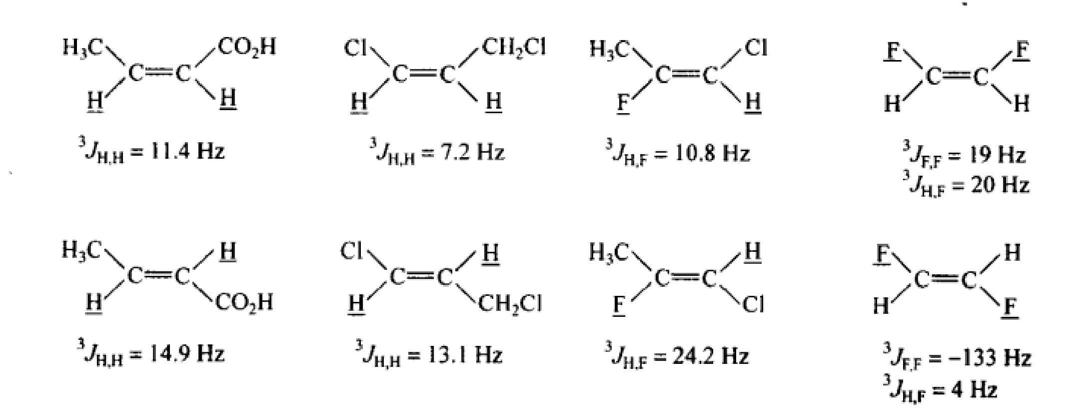


图 9.25　H/H、H/F、F/F 邻位偶合的实例

图 9.26　顺-反异构体的^{13}C 位移 (ppm)

IR 波谱或 NMR 中的质子偶合常数都不能应用于三取代烯烃(RR′C═CHR″)的构型归属,并且质子化学位移标准在某些这样的情形中(参阅上文)也可能失效,所幸的是,^{13}C NMR 波谱法在此情形中对构型的归属成为非常有价值的工具。唯一的条件是 R 或 R′(或两者)必须有一个碳原子在 C═C 片段的联结点上。所涉及的原理是,通过"γ 压缩效应",相对于与氢处于顺式的碳核,与 R″基团成顺式的同一碳核将会移向高场。原理和实例均展示在图 9.26(数据来自文献[82])中。可

以看出，CO_2H 基团在它的位移中并未表现出这种高场压缩效应，却观察到丙烯酸中 β-碳原子在化学位移上明显的(但显然尚未系统化的)差异。

近年来 NMR 技术，特别是 2D NMR 和双量子联结实验的发展，已经促进 $^3J_{C/H}$，甚至 $^3J_{C/C}$ 偶合常数的测定[83]。由于 Karplus 关系适用于这样的偶合，正如它适用于质子-质子偶合一样(参阅上文)，所以有 $J_{反} > J_{顺}$。实例示于图 9.27。

(H)(H₃C)C=C(CO₂H)(CH₃)：$^3J_{H,CO_2H} = 7.4$ Hz，$^3J_{H,CH_3} = 7.7$ Hz

(H)(H₅C₆)C=C(CO₂CH₃)(COCH₃)：$^3J_{H,CO_2CH_3} = 8$ Hz，$^3J_{H,COCH_3} = 9.9$ Hz

(H)(H₃C)C=C(H)(CO₂H)：$^3J_{CH_3,CO_2H} = 2.38$ Hz

(H)(H₃C)C=C(CH₃)(CO₂H)：$^3J_{H,CO_2H} = 13.2$ Hz，$^3J_{H,CH_3} = 6.9$ Hz

(H)(H₅C₆)C=C(COCH₃)(CO₂CH₃)：$^3J_{H,CO_2CH_3} = 12.6$ Hz，$^3J_{H,COCH_3} = 6$ Hz

(H)(H₃C)C=C(CO₂H)(H)：$^3J_{CH_3,CO_2H} = 7.30$ Hz

图 9.27　$^3J_{C/H}$ 和 $^3J_{C/C}$ 在顺-反异构体构型归属中的应用

C̲ 代表 ^{13}C 富集的配体

我们将以核 Overhauser 效应(NOE)的讨论[84,85]来总结本节有关在 NMR 顺-反构型归属中的 NMR 应用。NOE 意味着在任何一个分子中的核(如质子)辐射将有利于一个附近核(^{13}C、质子等)的驰豫，由此强化了它的信号，因为一个通过能量的吸收被激发到它的较高自旋态的核返回基态的速度越快，它所吸收的能量就越多。NOE 也是一种随核间距的六次方减少的穿越空间的效应，因此，它一般也只在顺式排布的核之间有重要作用，而在反式排布的核之间并不重要。事实上，NOE 在有机化学中的首次应用[86]是 β, β-二甲基丙烯酸，$(CH_3)_2C{=}CHCO_2H$ 的甲基质子信号的归属。对其中一个甲基中的质子的辐射，导致烯烃(=CH)质子信号相当大地增强，而对另一个甲基质子的辐射，如果有的话，却是导致烯烃质子信号轻微地减弱。所得出的结论是：辐射导致信号增强的甲基与烯烃的 H 处于顺式，由此确认它的质子信号。在本例中，只有一个带有两个非对映异位甲基的物种，但是 NOE 的测定还可被用于归属手性 (*E*)-和 (*Z*)-$(CH_3)_2C{=}CHCH_2CH_2C^{\beta}{-}(CH_3){=}C^{\alpha}{-}HCHO$ 两个异构体的构型[87]。在其中一个异构体中，当 β-甲基被辐射时没有 α-H 的增强；在另一个异构体中有 18% 的增强。显示这种增强的异构体一定是 $CH_3(\beta)$ 与 $H(\alpha)$ 处于顺式的那一个，因此，它是 *Z* 异构体(链与 CHO 处于顺式)，而不显示 NOE 的异构体是 *E* 构型。在构象可变体系，如 *N*, *N*-二甲基甲酰胺(DMF)和 $HCONC(CH_3)_2$ 中，重要的是要认识到，NOE(不同于化学位移和偶合常数)不是平均化的，以及 NOE 的

均等化可能发生在比化学位移的融合更低的温度下。

由于在二维核 Overhauser 和交换波谱法(2D NOESY)的实验中能够同时测定几个核的可能性,使 NOE 技术的价值得以强化[88,89]。

9.3　顺-反异构体的互变:平衡位置与异构化方法

9.3.1　顺-反平衡的位置

当实验上能够建立这样的平衡(图 9.28)时(参阅下文),平衡常数 K(通常利用色谱或者波谱从平衡产物的组分中获得)可直接导出异构体间的自由能差:$\Delta G° = -RT\ln K$。如果这些测量是在多于一个的温度下进行时,$\Delta H°$也可以作为 $\ln K$ 对 $1/T$ 作图的斜率获得。在本节中提到的某些能量值已经通过此方法获得,特别是 1,2-二卤烯烃,CHX ═CHY 的那些值。令人遗憾的是该方法还存在缺陷。其中一个是顺-反异构化经常是不清晰的,而且伴随着双键的迁移。只要在平衡中后一个过程不是过多,仍然有可能获得所期望的顺-反异构体的平衡比率。然而,在较高级烯烃的平衡中,大量位置异构体的形成很显然是一个严重的问题。用酸作催化剂还有发生骨架重排的危险。此外,如果平衡严重偏向一侧,测量将变得困难。用由可见光活化的碘(参阅下一节)而达到的 1,2-二苯乙烯的平衡(图 9.28,R、R″ = C_6H_5;R′、R‴ = H)便是一例;在室温下,平衡混合物仅含有 0.09% ~0.21% 的顺式-1,2-二苯乙烯,相当于 $\Delta G°_{300}$ = 3.7~4.2 kcal/mol(15.5~17.6 kJ/mol)。

$$\mathrm{RR'C{=}CR''R'''} \underset{}{\overset{K}{\rightleftharpoons}} \mathrm{RR'C{=}CR'''R''}$$

图 9.28　顺-反平衡

测定示于图 9.28 中平衡的 $\Delta H°$的另一种方法是,测定两个异构体的燃烧(或生成)热,并取它们的差值。这种方法的一般原理示于图 9.29。顺-反异构体转变成相同的产物,并测定出所涉及过程的焓变。在燃烧热的情形中,共同产物为 CO_2 和 H_2O(对两种立体异构体以等物质的量生成);在生成热的情形中,必须间接测定,在它们的标准态下将是 H 和 C。由于两种原料异构体的产物是相同的,所以测得的焓差 ($\Delta H_{顺} - \Delta H_{反}$) 等于异构体间的 $\Delta H°$(图 9.29)。烯烃的某些相关数据列于表 9.5。在二取代烯烃中,反式异构体比顺式异构体稳定(在三取代烯烃中焓差很小或为零)。在无位阻的情形中,焓差接近于 1 kcal/mol(4.2 kJ/mol)。有趣的是,$\Delta G°$比 $\Delta H°$小,因为顺式异构体有稍大的熵(对此的解释,参阅文献[43]第 339 页)。当在双键一端的基团是叔-丁基时,它将与另一端处于顺式的取代基在空间上发生相互作用(如果取代基是乙基将比是甲基时更甚),并且顺-反能差增加。这种类型的其他例子将在下面讨论。

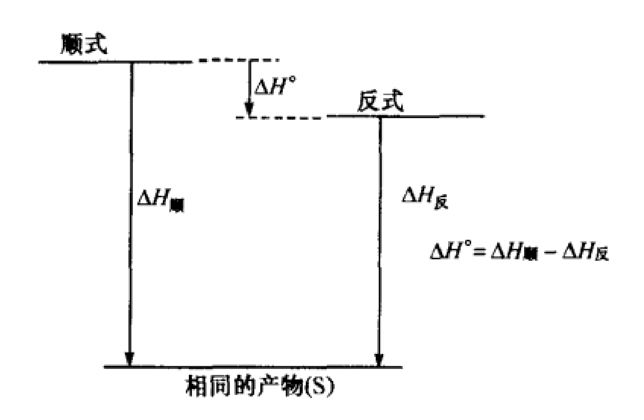


图 9.29　顺-反异构体转化为同种产物的能图

表 9.5　顺式(Z)和反式(E)异构体的燃烧(或生成)焓及自由能的差值[1,2]

化合物	ΔH°		ΔG°	
	kcal/mol	kJ/mol	kcal/mol	kJ/mol
$CH_3CH{=}CHCH_3$	0.86[3]	3.6[3]	0.5	2.12
$C_2H_5CH{=}CHC_2H_5$	1.19	5.0	1.22	5.1
$(CH_3)_2CHCH{=}CHCH_3$	0.96	4.0	0.60	2.5
$(CH_3)_3CCH{=}CHCH_3$	3.85	16.1	5)	
$(CH_3)_3CCH{=}CHC_2H_5$	4.42	18.5	5)	
$(CH_3)_3CCH{=}CHC(CH_3)_3$[4]	10.5	44.0	5)	
$C_6H_5CH{=}CHCH_3$	0.98	4.1	0.62	2.6
$CH_3CH_2(CH_3)C{=}CHCH_3$	0.12	0.5	0.07	0.3
$CH_3CH_2(CH_3)C{=}CHC_2H_5$	0.76	3.2	5)	
$C_6H_5CH{=}CHC_6H_5$[6]	4.59	19.2	3.7～4.2	15.5～17.6

1) 在 25℃下;气相。

2) 除非特别指明,均来自 *TRC Thermodynamic Table*, *Hydrocarbons*, *Vol*. Ⅷ (1983,1988):页数,2600, 2630, 2650, 2651, 2672, 4490 页。Thermodynamic Research Center, College Station. TX。

3) 文献[90]报道,$\Delta H^\circ = 1.2$ kcal/mol(5.0 kJ/mol),$\Delta S^\circ = 1.2$ cal/(mol·deg)[5.0 J/(mol·deg)],在 400℃下通过直接平衡。表中的 ΔG° 值由 $\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ$ 计算得到。熵差 ΔS° 由实验中得到。

4) 液相[91]。

5) 未获得。

6) 参阅正文。

指出在气相还是液相中的燃烧热差是重要的;在后一种情形中,它们包括这两个异构体的负汽化热,它们有可能不尽相同。

然而,测定异构化热的另一种方法是氢化热的量热测量。由于一对顺-反烯烃

的氢化产物是同一烷烃，这种在图9.29中的能图也适用于此，但是现在垂直箭头代表氢化热，且$\Delta H°$是以顺式和反式异构体的氢化热差被计算。这种方法比起测定燃烧热的优越之处在于，氢化热要小得多，具有30 kcal/mol(126 kJ/mol)的量级，一般很容易便可测至±0.1 kcal/mol(0.4 kJ/mol)；那么总计不超过1 kcal/mol(4.2 kJ/mol)(表9.5)的$\Delta H°$最小精确度将具有同样量级(即大约±10%)[相反，燃烧热往往倾向于总计超过1000 kcal/mol(4200 kJ/mol)，并且很难足够准确地将它们测量至获得约1 kcal/mol(4.2 kJ/mol)量级的有意义差值]。

氢化热和它们的差值示于表9.6[92]。这里必须再将相态考虑进去：在乙酸中测得的数据包括溶液热差。考虑到这种复杂性，这些数据与表9.5中的数据取得非常好的一致性，这里比较是可能的(1～3、5、9项)，除了在1,2-二苯乙烯(第9项)中的情形，它的氢化热差值似乎太大。在非共轭烯烃中，如果双键的一端或两端的基团为叔-丁基(第3和第5项)，就可以观察到大的氢化热差值(因此而稳定)；两端连有异丙基的例子(第4项)只显示一个稍有增强的差值，而连有两个新戊基(第6项)的例子却不显示。共轭体系(第7～9项)比非共轭体系显示更大的差值，这可能是由于前面讨论过的在顺式异构体中共振稳定化作用的空间位阻(第323页)。

表9.6　顺-反异构体的氢化热以及它们的差值1)

条目	化合物	$\Delta H_{氢化}$/(kcal/mol)			$\Delta H_{氢化}$/(kJ/mol)		
		顺式或Z	反式或E	$\Delta\Delta H°$	顺式或Z	反式或E	$\Delta\Delta H°$
1	$CH_3CH{=}CHCH_3$	28.6 2)	27.6 2)	1.0	120 2)	116	4.2
2	$(CH_3)_2CHCH{=}CHCH_3$	27.3	26.4	0.9	114	110	3.8
3	$(CH_3)_3CCH{=}CHCH_3$	30.8	26.5	4.3	129	111	18
4	$(CH_3)_2CHCH{=}CHCH(CH_3)_2$	28.7	26.8	1.9	120	112	7.9
5	$(CH_3)_3CCH{=}CHC(CH_3)_3$	36.2	26.9	9.3	151	112	39
6	$(CH_3)_3CCH_2CH{=}CHCH_2C(CH_3)_3$	26.9	26.0	0.9	113	109	3.8
7	$H_5C_2O_2CCH{=}CHCO_2C_2H_5$	33.2	29.0	4.2	139	121	18
8	$C_6H_5CH{=}CHCO_2CH_3$	27.8	19.5	8.3	116	81	35
9	$C_6H_5CH{=}CHC_6H_5$	25.8	20.1	5.7	108	84	24

1) 文献[92]。

2) 这些是气相值[93]。其他数值的绝大部分是由Turner小组在乙酸溶剂中获得[94]。

对于反式异构体比顺式异构体稳定的规则的一个例外是1,2-二卤乙烯。这一明显的异常最初在1,2-二氯乙烯[95]中发现，这被归因于卤素既是电荷给体又是电荷受体(图9.30)。同时还发现在绝大多数1,2-二卤乙烯[96a]中，顺式异构体比反式稳定，仅有的例外是溴-碘和二碘化合物[96b]，在这些化合物中，顺式异构体中

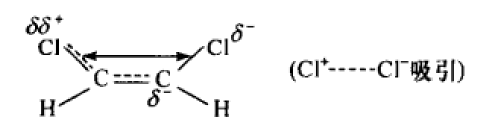


图 9.30　顺式-1,2-二氯乙烯高稳定性的假设理由

卤素的空间干扰明显可以大到导致顺式不如反式稳定。通过顺-反异构体的热平衡获得的绝大多数相关数据列于表 9.7。对于二氯化合物,燃烧热的数据也是可以获得的[97];它们表明,顺式异构体在焓上低 0.25 kcal/mol(1.05 kJ/mol)。

表 9.7　顺-和反-1,2-二卤乙烯的相对稳定性1)

化合物	ΔG°(反⇌顺)	
	kcal/mol	kJ/mol
FCH═CHF	−0.5; −0.89[4)]	−2.1; −3.72[4)]
FCH═CHCl	−0.8; −0.72[5)]	−3.3; −3.01[5)]
FCH═CHBr	−0.8	−3.3
FCH═CHI	−0.77	−3.21
ClCH═CHCl[2)]	−0.5; −0.56[5)]	−2.1; −2.34[5)]
BrCH═CHBr	−0.1; 0.15[5)]	−0.4; −0.63[5)]
BrCH═CHI	+0.2	+0.8
ICH═CHI	+0.7; +0.32[5)]	+2.9; +1.34[5)]
BrCH═CH—CH_3[3)]	−0.85	−3.55

1) 来自文献[96]。
2) 文献[95]。
3) 气相[98]。对于液相见文献[99]。
4) 25℃下[100a]。
5) 在 25℃下[100b]。

9.3.2　平衡方法

在概念上有两种不同的顺-反异构体转化方式。一种是用热、催化或光化学的方法。它们分别导致平衡混合物或光稳态。除非在平衡中一种异构体占绝对优势(例如,表 9.5 中给出的 1,2-二苯乙烯,平衡产物几乎为纯反式异构体),这样的过程产生混合物,这仅在推理上有意义(参阅上文),因此也限制了合成上的用途。另一种方法是以定向的方式将 *E*-异构体转化为 *Z*-异构体,或反过来。在最易获得的异构体不是人们期望的合成目标物的情形中,这种互变具有合成价值。这两种方法都被综述过[101]。我们将首先阐述平衡过程。

9.3.2.1　热平衡

旋转能垒已在 9.1 节中讨论过。在简单烯烃,如 2-丁烯中,其能垒(62 kcal/mol, 259 kJ/mol)太高,以至于在没有催化剂存在下,热异构化无法实现[90]。

即使是稍低的 40 kcal/mol(167 kJ/mol)能垒,也意味着在 200℃下超过 58h 的半衰期($t_{1/2}$),尽管如富马酸这样的化合物已经被"热"异构化,但事实上,它们一定是酸-自催化反应。当然在推-拉烯烃(图 9.7)中热异构化可能是容易的,甚至可能是自发发生的。热异构化的实例之一是 15,15′-顺式-β-胡萝卜素在加热到 80℃时(图 9.31)转化为全反式的异构体[102]。

R =

$$R—C\equiv C—R \xrightarrow{H_2,Pd} \text{(R)(H)}C=C\text{(R)(H)} \xrightarrow[80℃]{\Delta} \text{(R)(H)}C=C\text{(H)(R)}$$

图 9.31　胡萝卜素的异构化作用

9.3.2.2　催化平衡

广泛而多样的催化剂已经被应用于顺-反异构体的互变[43,101,103],其中包括自由基和自由基引发剂,如氮的氧化物、在光存在下的卤素、碘、巯基乙酸以及光存在下的二苯基二硫化物[104]。一些酸,如卤酸、硫磺酸和三氟化硼;碱金属,如钠;氢化-脱氢催化剂和试剂,如 Se、Pt 等也被使用。自由基 $\dot{X}$ 或许能够可逆地加成到烯烃 RR′C═CR″R‴上,生成 RR′CX—$\dot{C}$R″R‴自由基,在这种自由基中,此刻其中心键是单键,因此围绕它的旋转变得容易。那么随后的 $\dot{X}$ 的离去就有可能或者产生原来的烯烃,或者产生它的立体异构体。常常需要光来产生自由基($\dot{I}$ 来自 I_2,$\dot{Br}$ 来自 Br_2,$C_6H_5\dot{S}$ 来自 $C_6H_5S—SC_6H_5$);然而,不牵涉光化学异构化过程(参阅下一节),因为双键不吸收光,因此不会生成造成光敏化作用的三线态物种(烯烃三线态的形成,参阅下文)。在这种情形中产物的组成不同于由三线态激发生成的产物组成[101]。

酸催化可能类似地涉及 Lewis 酸或质子对双键的加成,由此产生阳离子,然后像自由基一样旋转,接着失去 Lewis 酸或质子再返回到烯烃——或是原来的烯烃,或是异构化了的烯烃。α,β-不饱和羰基化合物尤其在酸作用下易发生异构化,推测是通过烯醇共振杂化:$H—\overset{+}{O}═C—C═C \longleftrightarrow H—O—C═C—\overset{+}{C}$,在此杂化中,原来的 C═C 双键被削弱,因此,围绕它的旋转便变得容易。然而在某些情形中,虽然酸催化似乎是在起作用,但事实却并非如此。因此,通过 HBr 的(Z)-1,2-二苯乙烯到 E-的异构化需要氧,并由自由基抑制剂,如对苯二酚所终止[105]。此外,HCl 并不引起异构化作用。这样,催化似乎是从 HBr 中得到的 Br 原子,而不是酸本身。

顺-反异构化的亲核催化,在(E)-和(Z)-$EtO_2CCH═CHCO_2Et$,马来酸和富

马酸二乙酯中已经观察到，它通过二级胺互变而实现[106]。推测这一过程涉及胺对不饱和酯的 1,4 可逆加成。

催化异构化的通用机理示于图 9.32，在图中星号表示正、负电荷或未共用电子。为了发生异构化，最关键的是 A^* 加成到烯烃上（例如亲核试剂不能催化烯烃的异构化，除非后者带有吸电子基团），但这一加成很容易发生可逆。放热加成到烯烃的物种（即 $\Delta G^\circ_{反式} \ll 0$）一般是不可逆的，从而不会引发异构化。因此，$I_2$ 是一个比 Cl_2 要好得多的烯烃异构化催化剂，Cl_2 是将自己加成到烯烃上。

图 9.32 顺-反异构化
上标的星号代表阳离子、自由基或阴离子

9.3.2.3 光化学异构化

烯烃的顺-反异构化在它们吸收光的辐射下发生[25,107]。光的吸收导致单线激发态，它的稳定几何构型是，由连接在每一个烯烃碳原子上的 3 个原子确定的平面彼此成直角（图 9.33；对于光化学的介绍，参阅文献[108]）。由于这一几何构型，未共用电子的相互排斥作用降至最低，与连接相邻碳（超共轭作用）的键的 σ 电子的相互作用升至最大。最初的垂直激发单线态因此松弛成扭曲的最小值，并由此到达扭曲的基态，它接着将其本身在顺-反产物间进行分配（图 9.34）。由于非常短的波长吸收和副反应的干

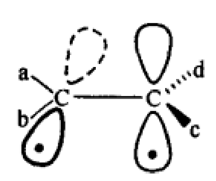


图 9.33 烯烃 abC═Ccd 的激发态

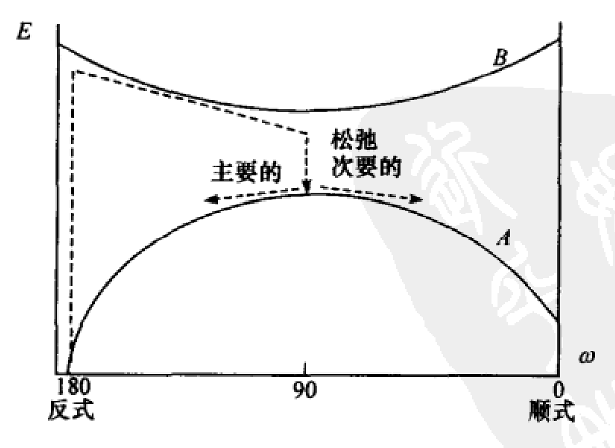


图 9.34 烯烃的基态和单线激发态的能量轮廓图
E 为势能；*A* 为扭转角函数的基态能量；*B* 为扭转角函数的激发态能量；
虚线代表反式激发的反应途径

扰,如 $2\pi_s + 2\pi_s$ 环二聚合[109],用简单烯烃研究这一过程是困难的;然而,以(E)-1,2-二-叔-丁基乙烯的研究已经完成[110]。在不同的溶剂中,顺/反异构体的比率在 5~8 之间;但是还存在其他产物,且不能确定是否到达了光稳定态。虽然 5~8 的 E/Z 比平衡比率($\Delta\Delta H^\circ = 9.3$ kcal/mol, 39 kJ/mol,参见表 9.6;$\Delta\Delta G^\circ$必定是相似的)小得多,它的确显示出扭曲态优先松弛成反式异构体,推测这是由空间因素所致。

9.3.3　直接顺-反互变作用

除非顺-反异构体间的平衡严重地偏向一侧,否则平衡方法在合成中的应用将受到限制,因为它们通常要求进一步的非对映异构体的分离。然而,应该注意到,反式烯烃通常比顺式烯烃要稳定得多(表 9.5),因此通过化学平衡或热力学控制的合成经常可以生成反式相当富集的烯烃混合物。已经提到过的一个例子是通过加热 15,15′-顺式异构体(图 9.31)生成全反式的胡萝卜素;相反,光稳态(参阅上文)通常在顺式异构体中富集,这样,通过在反式异构体比顺式吸收更强的波长处照射,或通过其三线态能量在顺式之下、但在反式三线态之上的敏化剂的光敏作用,可以从较稳定的反式非对映体得到顺式异构体。后一种类型的一个实例是,用低于 65 kcal/mol(272 kJ/mol)的三线态能量的光敏化剂,如 2-二氢苊酮,E_t,59 kcal/mol(247 kJ/mol),反式-到顺式-β-紫罗兰醇的光化学转化(图 9.35)几乎是定量进行的,而能量高得多的敏化剂[如丙酮,E_t,78 kcal/mol(326 kJ/mol)]由于两种立体异构体被不加选择地泵送到三线激发态,产生仅含有 65%顺式的顺-反异构体混合物[111]。

图 9.35　反式-到顺式-β-紫罗兰醇的光化学转化

由反式烯烃到它的顺式异构体的直接互变,原则上可以通过反式加成,然后顺式消除,或顺式加成然后再反式消除,或顺式消除(成炔烃)然后再反式加成,或反式消除然后再顺式加成而实现;相反,反式加成-反式消除(或顺式加成-顺式消除),或它们相应的消除-加成次序,通常会回到构型未变的烯烃。然而,当加成的元素与消除的元素不同时,情况将可能有所变化,次序可能对最终的顺-反互变起作用。一个实例[112]示于图 9.36(也见图 9.16)。这里加成的是 Cl_2(反式),而消除(也是反式)的是 HCl;通过将氯代烯烃还原成烯烃,原来的构造以构型保持重新产生;总的结果是顺-反互变。

图 9.36 反式到顺式烯烃的转化

一个跟随表象顺式消除的反式加成序列[113]示于图 9.37 [R′ = $(CH_3)_2CH$—$(CH_2)_4$—;R = —$(CH_2)_9CH_3$]中。很显然,用碘化物作用的直接 BrCl 反式消除是如此之慢,以至于发生的是 I 取代 Br 的 S_N2 取代反应(伴随构型翻转)[114];随后的 ICl 的反式消除得到高纯度的顺式烯烃,S_N2 翻转加上反式消除的次序在形式上等同于顺式消除。相似的表象顺式消除在碘化物引发的由内消旋-CHDBrCHDBr 到顺式-CHD═CHD 的转化中在更早时就已观察到[115]。这些结果与正常的碘化物引发的非末端二溴化物的反式消除截然不同[43]。

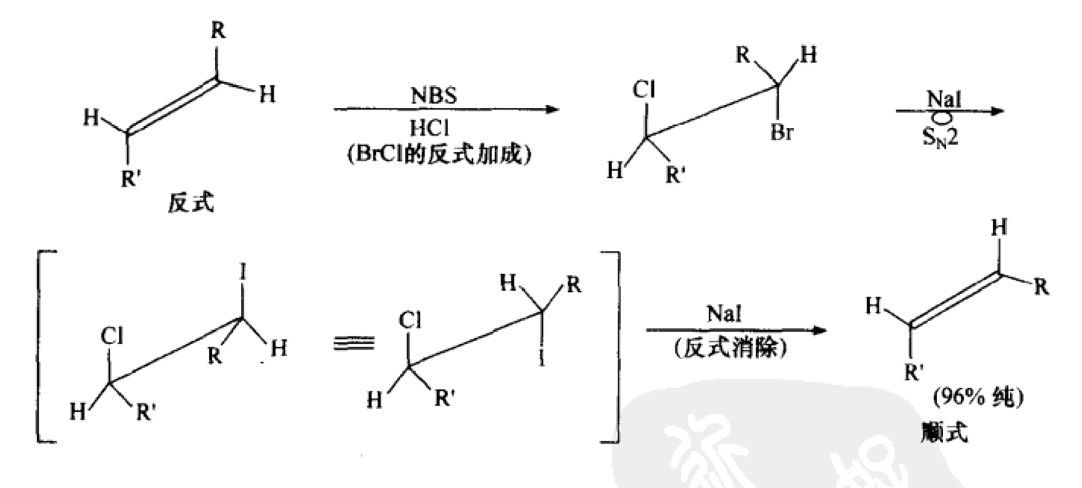


图 9.37 顺-反互变

NBS: *N*-溴丁二酰亚胺

示于图 9.38 中的 Prévost 反应(I_2-乙酸银或 I_2-苯甲酸银)是形成碘鎓离子的碘的顺式加成,接着翻转形成碘乙酸酯或碘苯甲酸酯,又在邻位基团[116]参与下接着进行第二次翻转,生成一个五元环状中间体,然后经过第三次翻转开环形成一个二酯[117a]。由于顺式加成伴随的是奇数次的翻转,因此,两个链烷酸酯部分加成的总的立体过程是反式的(图 9.38 是一个环烯烃的开环例子)。然而,当水存在时,

环正离子中间体被水解成顺式单酯,整个加成为顺式[117b]。

图 9.38　干燥和潮湿的 Prévost 反应

参考文献

[1] Rabinovitch, B. S. and Michel, K.-W. *J. Am. Chem. Soc*. **1959**, *81*, 5065; Jeffers, P. M. and Shaub, W. *J. Am. Chem. Soc*. **1969**, *91*, 7706; Jeffers, P. M. *J. Phys. Chem*. **1974**, *78*, 1469.

[2] Douglas, J. E., Rabinovitch, B, S., and Looney, F. S. *J. Chem. Phys*. **1955**, *23*, 315.

[3] Luef, W. and Keese, R. *Top. Stereochem*. **1991**, *20*, 231.

[4] Kuchitsu, K. *J. Chem. Phys*. **1966**, *44*, 906.

[5] Duncan, J. L., Wright, I. J., and Van Lerberghe, D. *J. Mol. Spectrosc*. **1972**, *42*, 463.

[6] Lide, D. R. and Christensen, D. *J. Chem. Phys*. **1961**, *35*, 1374.

[7] Tokue, I., Fukuyama, T., and Kuchitsu, K. (a) *J. Mol. Struct*. **1973**, *17*, 207; (b) *ibid*. **1974**, *23*, 33.

[8] Kondo, S., Sakurai, Y., Hirota, E., and Morino, Y. *J. Mol. Spectrosc*. **1970**, *34*, 231.

[9] Scharpen, L. H. and Laurie, V. W. *J. Chem. Phys*. **1963**, *39*, 1732.

[10] Blackwood, J. E., Gladys, C. L., Loening, K. L., Petrarca, A. E., and Rush, J. E. *J. Am. Chem. Soc*. **1968**, *90*, 509.

[11] (a) Cross, L. C. and Klyne, W. *Pure Appl. Chem*. **1976**, *45*, 11; (b) *J. Org. Chem*. **1970**, *38*, 2849. (c) Moss, G. P. *Pure Appl. Chem*. **1996**, 68, 2193.

[12] Van't Hoff J. H. *Die Lagerung der Atome in Raume*, Viehweg & Sohn, Braunschweig, Germany, 1877, p. 14.

[13] Kuhn, R. and Blum, D. *Chem. Ber*. **1959**, *92*, 1483.

[14] Roth, W. R. and Exner, H.-D. *Chem. Ber*. **1976**, *109*, 1158.

[15] Bertsch, K. and jochims, J. C. *Tetrahedron Lett*. **1977**, 4379.

[16] Kalinowski, H.-O. and Kessler, H. *Top. Stereochem*. **1973**, *7*, 295.
[17] Sandström, J. *Top. Stereochem*. **1983**, *14*, 83.
[18] Shvo, Y. *Tetrahedron Lett*. **1968**, 5923.
[19] Downing, A. P., Ollis, W. D., and Sutherland, I. O. *J. Chem. Soc. B* **1969**, 111.
[20] Viehe, H. G., Janousek, Z., Merenyi, R., and Stella, L. *Acc. Chem. Res*. **1985**, *18*, 148.
[21] Kistiakowsky, G. B. and Smith, W. R. *J. Am. Chem. Soc*. **1934**, *56*, 638.
[22] Schmiegel, W. W., Litt, F. A., and Cowan, D. O. *J. Org. Chem*. **1968**, *33*, 3344.
[23] Fischer, G., Muszkat, K, A., and Fischer, E. *J. Chem. Soc. B* **1968**, 1156.
[24] Saltiel, J., Ganapathy, S., and Werking, C. *J. Phys. Chem*. **1987**, *91*, 2755.
[25] Saltiel, J. and Charlton, J. L. "cis-trans Isomerization of Olefins," in de Mayo, P., ed., *Rearrangement inGround and Excited States*, Vol. 3, Academic Press, New York, 1980.
[26] Rieker, A. and Kessler, H. *Chem. Ber*. **1969**, *102*, 2147.
[27] Müller, E. and Neuhoff, H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges*. **1939**, *72*, 2063.
[28] Müller, E. and Tietz, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges*. **1941**, *74B*, 807.
[29] Agranat, I., Suissa, M. R., Cohen, S., Isaksson, R., Sandström, J., Dale, J., and Grace, D. *J. Chem. Soc. Chem. Commun*. **1987**, 381.
[30] Sandström, J., Stenvall, K., Sen, N., and Venkatesan, K. *J. Chem. Soc. Perkin 2* 1985, 1939.
[31] Khan, A. Z.-Q., Isaksson, R., and Sandström, J. *J. Chem. Soc. Perkin 2* **1987**, 491.
[32] Favini, G., Simonetta, M., and Todeschini, R. *J. Comp. Chem*. **1981**, *2*, 149.
[33] Dannheim, J., Grahn, W., Hopf. H., and Parrodi, C. *Chem. Ber*. **1987**, *120*, 871.
[34] (a) Krebs, A., Rüger, W., Ziegenhagen, B., Hebold, M., Hardtke, I., Müller, R., Schütz, M., Wietzke, M., and Wilke, M. *Chem. Ber*. **1984**, *117*, 277. (b) Krebs, A., Rüger, W., Nickel, W.-U., Wilke, M., and Burkert, U. *Chem. Ber*. **1984**, *117*, 310. (c) Krebs, A., Kaletta, B., Nickel, W.-U., Rüger, W., and Tikwe, L. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 1693.
[35] Deuter, J., Rodewald, H., Irmgartinger, H., Loerzer, T., and Lüttke, W. *Tetrahedron Lett*. **1985**, *26*, 1031.
[36] Jackman, L. M. "Rotation About Partial Double Bonds in Organic Molecules," in Jackman, L. M. and Cotton, F. A., eds., *Dynamic Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, Academic Press, New York, 1075, p. 203.
[37] Anderson, D. G. and Wettermark, G. *J. Am. Chem. Soc*. **1965**, *87*, 1433.
[38] Meisenheimer, J. and Theilacker W., in Freudenberg, K., ed., *Stereochemie*, Franz Deuticke, Leipzig, Germany, 1933.
[39] Hall, G. E., Middleton, W, J., and Roberts, J. D. *J. Am. Chem. Soc*. **1971**, *93*, 4778.
[40] Feigl, M. *J. Phys. Chem*. **1983**, *87*, 3054.
[41] Melander, W. R., Jacobson, J., and Horvath, C. *J. Chromatogr*. **1982**, *234*, 269.
[42] Brewster, J. H. "Assignment of Stereochemical Configurations by Chemical Methods," in Bentley, K. W. and Kirby, G. W., eds., *Techniques of Chemistry*, Vol. IV, Part 3, 2nd ed., Interscience-Wiley, New York, 1972.
[43] Eliel, E. L. *Stereochemistry of Carbon Compounds*, McGraw-Hill, New York, 1962, Chap. 12.
[44] van't Hoff, J. H. Letter to Buys Ballot, 1875, cited in ref. 42.
[45] von Auwers, K. and Wissebach, H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges*. **1923**, *56*, 715.

[46] Zimmerman, H. E., Singer, L., and Thygarajan, B. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 108; see also ref. 43, p. 436 and ref. 11c.
[47] Fahey, R. C. *Top. Stereochem.* *1968*, *3*, 237.
[48] Winterfeldt, E. "Ionic Addition to Acetylenes," in Viehe, H. G., ed., *Chemistry of Acetylenes*, Marcel Dekker, New York, 1969, Chap. 4.
[49] Miller, S. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 6091.
[50] Saunders, W. H. and Cockerill, A. F. *Mechanism of Elimination Reactions*, Wiley, New York, 1973.
[51] Pfeiffer, P. *Z. Phys. Chem.* **1904**, *48*, 40.
[52] Weissberger, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 778.
[53] Schlosser, M. *Top. Stereochem.* **1970**, *5*, 1.
[54] Vedejs, E. and Peterson, M. J. *Top. Stereochem.* **1994**, *21*, 1.
[55] Vedejs, E. and Marth, C. F. *Tetrohedran Lett.* **1987**, *30*, 3445.
[56] Schaub, B., Jeganathan, S., and Schlosser, M. *Chimia* **1986**, *40*, 246.
[57] Curtin, D. Y. *Rec. Chem. Prog.* **1954**, *15*, 11.
[58] Lucas, H. J., Simpson, T. P., and Carter, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1925**, *47*, 1462.
[59] Donaruma, I. G. and Heldt, W. *Z. Org. React.* **1960**, *11*, 1.
[60] McCarty, C. G. "syn-anti Isomerizations and Rearrangements," in Patai, S., ed., *The Chemistry of the Corbon-Nitrogen Double Bond*, Wiley-Interscience, New York, 1970, Chap. 9.
[61] Landolt-Börnstein, *Structure Data of Free Polyatomic Molecules*, Vol.7, Hellwege, K.-H. and Hellwege, A. M., eds., Springer Verlag, New York, 1976.
[62] Minkin, V. I. "Dipole Moments and Stereochemistry of Organic Compounds. Selected Applications," in Kagan, H. B., ed. *Stereochemistry, Fundamentals and Methods*, Vol. 2, Thieme, Stuttgart, Germany, 1977.
[63] McClellan, A. L. *Tables of Experimental Dipole Moments*, Vol. 1, Freeman, San Francisco, 1963; Vol. 2, 1974, Vol. 3, 1989, Rahara Enterprises, El Cerrito, CA.
[64] Errera, J. *Phys. Z.* **1928**, *29*, 689.
[65] Henderson, G. and Gajjar, A. *J. Org. Chem.* **1971**,*36*, 3834.
[66] Kondo, S., Sakurai, Y., Hirota, R. E., and Morino, Y. *J. Mol. Spectrosc.* **1970**, *34*, 231.
[67] van Arkel, A. E. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1932**, *51*, 1081; *ibid.* **1933**, *52*, 1013.
[68] Bjerrum, N. *Z. Phys. Chem.* **1923**, *106*, 219.
[69] Serjeant, E. P. and Dempsey, B. *Ionization Constants of Organic Acids in Aqueous Solution*, Pergamon Press, New York, 1979.
[70] Kortüm, G., Vogel, W., and Andrussow, K. *Pure Appl. Chem.* **1960**, *1*, 187.
[71] Lowe, B. M. and Smith, D. G. *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1* **1974**, 362.
[72] Bellamy, L. J. *The Infrared Spectra of Complex Molecules*, 3rd. ed., Vol. 1, Chapman and Hall, London, 1975.
[73] Golfier, M. "Determination of Configuration by Infrared Spectroscopy," in Kagan, H. B., ed., *Stereochemistry, Fundamentals and Methods*, Vol. 1, Thieme, Stuttgart, Germany, 1977, Chap. 1.
[74] Bernstein, H. J. and Powling, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 1843.
[75] Allan J. L. H., Meakins, G. D., and Whiting, M. C. *J. Chem. Soc.* **1955**, 1874.
[76] Watts, V. S. and Goldstein, J. H. "Nuclear Magnetic Resonance Spectra of Alkenes," in Zabicky, J.,

ed., *The Chemistry of Alkenes*, Vol. 2, Wiley-Interscience, New York, 1970, p. 1.

[77] Gaudemer, A. "Determination of Configurations by NMR Spectroscopy," in Kagan, H. B., ed., *Stereochemistry, Fundamentals and Methods*, Vol. 1, Thieme, Stuttgart, Germany, 1977, Chap. 2.

[78] Pascual, C., Meier, J., and Simon, W. *Helv. Chim. Acta* **1966**, *49*, 164.

[79] Matter, U. E., Pascual, C., Pretsch, E., Pross, A., Simon, W., and Sternhell, S. *Tetrahedron* **1969**, *25*, 691.

[80] Phillips, L. "Application of ^{19}F Nuclear Magnetic Resonance," in Bentley, K. W. and Kirby, G. W., eds., *Elucidation of Organic Structures by Physical and Chemical Methods*, Vol. IV, Part. 1 of *Techniques of Chemistry*, 2nd ed., Wiley-Interscience, New York, 1972, p. 323.

[81] Emsley, J. W., Phillips, L., and Wray, V. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **1976**, *10*, 83.

[82] Breitmaier, E., Hass, G., and Voelter, W. *Atlas of Carbon-13 NMR Data*, IFI/Plenum Data Co., New York, 1979.

[83] Marshall, J. L. *Carbon-Carbon and Carbon-Proton NMR Couplings*, Verlag Chemie, Deerfield Park, FL, 1983.

[84] Noggle, J. H. and Schirmer, R. E. *The Nuclear Overhouser Effect, Chemical Applications*, Academic Press, New York, 1971.

[85] Neuhaus, D. *The Nuclear Overhcuser Effect in Structural Conformational Analysis*, VCH Publishers, New York, 1989.

[86] Anet, F. A. L. and Bourn, A. J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 5250.

[87] Ohtsuru, M., Teraoka, M., Tori, K., and Takeda, K. *J. Chem. Soc. B* **1967**, 1033.

[88] Sanders, J. K. M. and Hunter, B. K. *Modern NMR Spectroscopy, A Guide for Chemists*, 2nd ed., Oxford University Press, New York, 1993.

[89] Wüthrich, K. *NMR of Proteins and Nucleic Acids*, Wiley, New York, 1986.

[90] Golden, D. M., Egger, K. W., and Benson, S. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 5416.

[91] Rockenfeller, J. D. and Rossini, F. D. *J. Phys. Chem.* **1961**, *65*, 267.

[92] Jensen, J. L. *Prog. Phys. Org. Chem.* **1976**, *12*, 189.

[93] Kistiakowsky, G. B., Ruhoff, J. R., Smith, H. A., and Vaughan, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, *57*, 876.

[94] Turner, R. B., Nettleton, D. E., and Perelman, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 1430.

[95] Pitzer, K. S. and Hollenberg, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1493.

[96] (a) Viehe, H. G. *Chem. Ber.* **1960**, *93*, 1697; Viehe, H. G., Dale, J., and Franchimont, E. *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 244.(b) Viehe, H. G. and Franchimont, E. *Chem. Ber.* **1963**, *96*, 3153.

[97] Smith, L., Bjellerup, L., Krook, S., and Westermark, H. *Acta Chem. Scand.* **1953**, 7, 65.

[98] Skell, P. S. and Allen, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 5997.

[99] Harwell, K. E. and Hatch, L. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 1682.

[100] (a) Craig, N. C. and Entemann, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 3047.(b) Craig, N. C., Piper, L. G., and Wheeler, V. L. *J. Phys. Chem.* **1971**, *75*, 1453.

[101] Sonnet, P. E. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 557.

[102] Isler, O., Lindlar, H., Montavon, M., Rüegg, R., and Zeller, P. *Helv. Chim. Acta* **1956**, *39*, 249.

[103] Crombie, L. *Q. Rev. Chem. Soc.* **1952**, *6*, 101.

[104] Rokach, J., Young, R. N., and Kakushima, M. *Tetrahedron Lett*. **1981**, *22*, 979.

[105] Kharasch, M. S., Mansfield, J. V., and Mayo, F. R. *J. Am. Chem. Soc*. **1937**, *59*, 1155.

[106] Clemo, G. R. and Graham, S. B. *J. Chem. Soc*. **1930**, 213.

[107] Cowan, D. O. and Drisko, R. L. *Elements of Organic Photochemistry*, Plenum Press, New York, 1976, Chap. 9.

[108] Turro, N. J. *Modern Molecular Photochemistry*, Benjamin/Cummings, Menlo Park, CA, 1978.

[109] Yamazaki, H., Cvetanović, R. J., and Irwin, R. S. *J. Am. Chem. Soc*. **1976**, *98*, 2198.

[110] Kropp, P. J. and Tise, F. P. *J. Am. Chem. Soc*. **1981**, *103*, 7293.

[111] Ramamurthy, V. and Liu, R. S. H. *J. Am. Chem. Soc*. **1976**, *98*, 2935.

[112] Hoff, M. C., Greenle, K. W., and Boord, C. E. *J. Am. Chem. Soc*. **1951**, *73*, 3329.

[113] Sonnet, P. E. and Oliver, J. E. *J. Org. Chem*. **1976**, *41*, 3284.

[114] Hine, J. and Brader, W. H. *J. Am. Chem. Soc*. **1955**, *77*, 361.

[115] Schubert, W. M., Steadly, H., and Rabinovitch, B. S. *J. Am. Chem. Soc*. **1955**, *77*, 5755.

[116] Capon, B. and McManus, S. P. *Neighboring Group Participation*, Plenum Press, New York, 1976.

[117] Winstein, S. and Buckles, R. E. *J. Am. Chem. Soc*. **1942**, *64*, a) 2780; b) 2787.



第 10 章　非环分子的构象

10.1　乙烷、丁烷和其他简单饱和非环分子的构象

10.1.1　烷烃

如 2.4 节所述，术语“构象”与分子中原子的不同空间排布有关，它通过围绕连接这些原子的键的旋转而产生。因此，不同的构象具有不同的绕着一个或多个键旋转的扭转角。由于确定一个扭转角需要四个原子，因此一个分子必须至少有四个原子以展示构象的可变性。这样，一个价键角偏离 180°，且原子联结成线状的四原子分子(如 H—O—O—H)，将具有无数种构象(图 10.1)，因为围绕中心 O—O 键的扭转角 ω 能连续地在 0°～±180°间变化(参阅 2.4 节及表 2.2)。

A　ω　D　B,C　$180° > \omega > -180°$

图 10.1　A—B—C—D 的构象

这些构象中的绝大部分是不稳定的(像摇摆中的摆锤在端点和中间位置一样)；处在能量最低点处的稳定构象称之为“构象异构体”(conformational isomers 或 conformers)。这样，尽管乙烷($H_3C—CH_3$)通过绕 C—C 单键旋转可以得到无穷多的构象，但是仅有三个最低点(如图 10.2 所示)；也就是说，乙烷仅有三种构象异构体。由于它们是不可区分的，因此它们是“简并的”。

构象异构体，即使像在正丁烷这种非简并的情形中(参阅下文)，由于使它们分离(参阅 2.1 节)的能垒很低，所以一般情况下，它们是不可分离的。而在立体化学发展的初期，人们曾假设绕单键的旋转是“自由”的。

首次认为这种旋转并非自由的猜想，出现在 Bischoff[1]有关研究取代丁二酸的反应性的工作中。他在 1891 年的论文中展示了乙烷的交叉式和重叠式构象，并猜测交叉式更稳定(以图 5.21 中的 Bischoff 投影式为例)。人们一直没怎么关注 Bischoff 的工作，或一般非环体系的构象分析；直到 20 世纪 20 年代，Hermans[2]用构象的术语解释了由外消旋-和内消旋-二苯基乙二醇($C_6H_5CHOHCHOHC_6H_5$)在乙缩醛形成时的难易差别才引起人们的注意(Hermans 构象实例也示于图 5.21 中)。该领域在 20 世纪 30 年代[3~6]变得更加活跃，在乙烷及相关化合物中绕 C—C键旋转不自由的观点在这 10 年的中期得到强化(关于历史性回顾，参阅文献[7])。1936 年，Kemp 和 Pitzer[8]在乙烷的计算(光谱的)熵值和实验(量热的)熵值缺少一致的基础上，不仅断言旋转是不自由的，而且还计算出该能垒的值为 3.15 kcal/mol(13.2 kJ/mol)，后来被修订[9]为 2.88 kcal/mol(12.05 kJ/mol)，该值

实际上与最新的实验值 2.89～2.93 kcal/mol(12.09～12.26 kJ/mol)[10,11]是一致的。乙烷的势能曲线如图 10.2 所示。

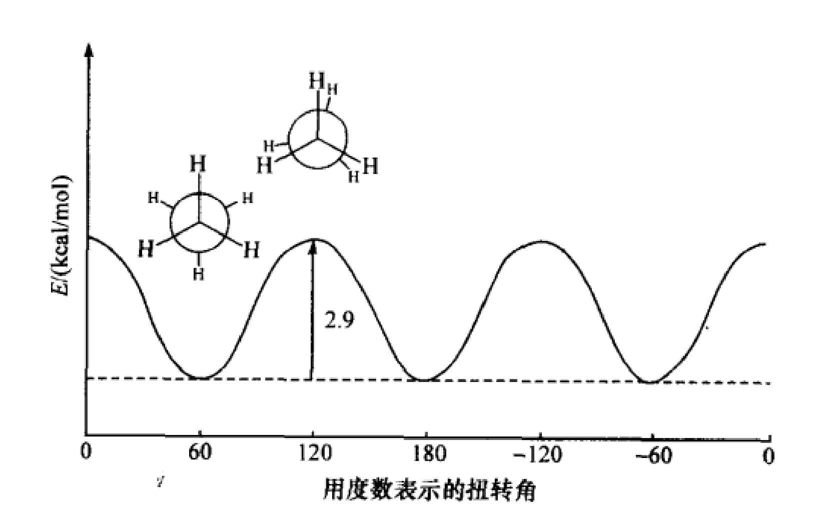


图 10.2　作为扭转角函数的乙烷势能图

扭转势能(有时也称 Pitzer 势能)由方程 $E = 1/2E_0(1+\cos3\omega)$[8]近似得到,这里 ω 是扭转角(对于重叠构象,ω 为 0°),E_0 是其能垒。三个不可区分的最低点,相当于交叉式构象,出现在 60°、180°和 −60°(参阅 2.4 节扭转角的符号惯用方法),而 E_0 = 2.9 kcal/mol(12.1 kJ/mol)的最高点出现在 0°、120°和 −120°。由于在势能函数(图 10.2)中存在三个最高点和三个最低点,因此有时将它们称为"V_3 势能"(也可参阅 2.6 节,能量符号 V 和 E 可互换使用)。

乙烷中的扭转能垒[12]并非主要归因于空间因素,因为甲基上的氢原子仅勉强在 van der Waals 距离之内(参阅 2.6 节)。因此立体 van der Waals 排斥占了不到实验能垒的 10%;弱极化的 C—H 键的静电相互作用也不重要。对能垒的主要贡献已经被归因于在重叠式构象中键轨道之间不利的重叠相互作用(Pauli 不相容原理[13]);但是其他计算却提出它产生于交叉式构象中有利的相互作用(成键-反键轨道)[14]。新近的能垒计算值[15,16]在 2.7～3.07 kcal/mol(11.3～12.8 kJ/mol)之间,与实验值相吻合。

丙烷的构象与乙烷非常相似:在势能曲线上有三个不可区分的能量最低点(交叉式构象)和三个不可区分的能垒(重叠式构象)。然而,现在由于此能垒涉及甲基(而不是氢原子)与氢原子的重叠,因此,该值比在乙烷中稍微高些[17,18],约为 3.4 kcal/mol(14.2 kJ/mol)。额外的 0.5 kcal/mol(2.1 kJ/mol)被推测是由于 CH_3/H 间的 van der Waals 排斥作用所致。

在 XCH_2—CH_2Y 类型的分子,如丁烷(X = Y = CH_3)中有不同的构象情形。丁烷的势能曲线示于图 10.3。现在有三个不同的能量最低点,其中两个对应于 C_2

对称性的对映旁式构象(因此它们是等能的),一个对应于 C_{2v} 对称性的非手性反式构象,因为它避免了旁式构象中 CH_3/CH_3 间的 van der Waals 排斥作用,故具有较低的能量。在反式和旁式构象之间也有三个能垒,两个较低的能垒仅涉及 CH_3/H 重叠(这两个能垒是对映的,因此是等能的),较高的则涉及 CH_3/CH_3 重叠。

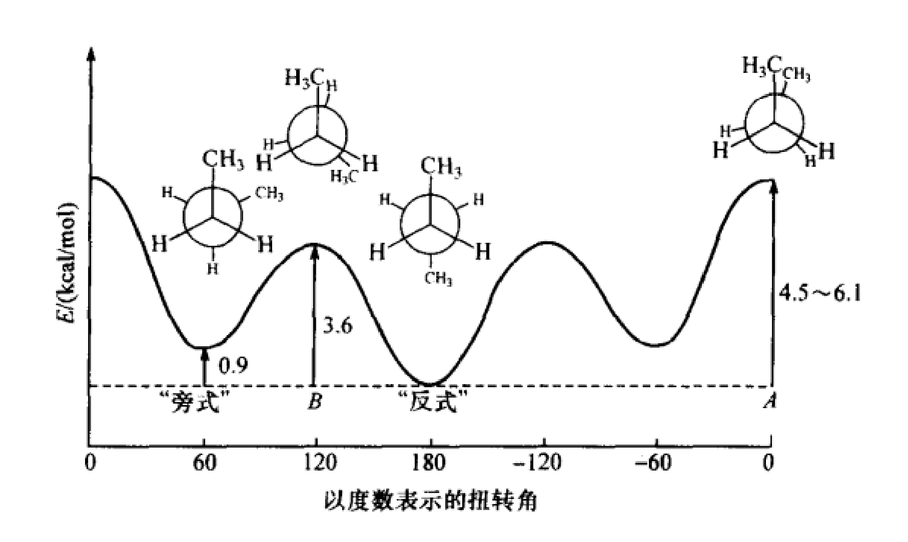


图 10.3 随扭转角变化的丁烷势能图

已无数次地测定丁烷的旁式和反式构象间的能量差(关于概要可参阅文献[17,19]),并且已经很清楚,测定值对相的依赖性很强,在气相中有 0.89~0.97 kcal/mol (3.7~4.1 kJ/mol)的量级,在液相中有 0.54~0.57 kcal/mol(2.3~2.4 kJ/mol) 的量级。这种相依赖性被认为是 von Auwers-Skita 或者构象规则[6,20]的体现,该规则指出,较高热焓的异构体具有较低的分子体积,因此它有较高的密度、折射率、沸点和汽化热。在丁烷的构象异构体中,旁式异构体更紧密;因此,它具有较低的分子体积和较大的分子间 van der Waals 相互作用(由于高表面积/体积比的结果)。由于后者主要是吸引力而不是排斥力,根据图 10.4 的比较结果,旁式构象异构体的汽化热较大。很明显,旁式-反式热焓差在气态中比在液态(或溶液)中大。

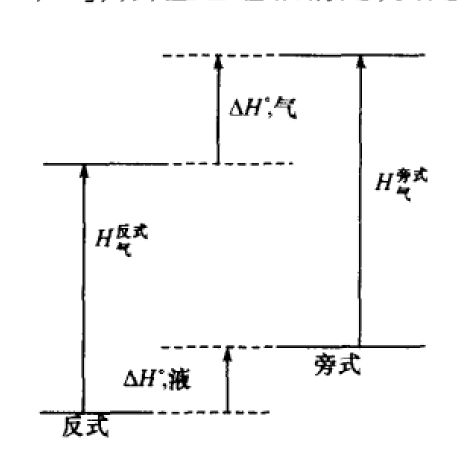


图 10.4 在液态和气态中丁烷构象异构体的焓差

如果想估算丁烷中旁式和反式构象异构体的比例,人们必须牢记,平衡常数 K(=反式%/旁式%)取决于 $\Delta G°$($K = e^{-\Delta G°/RT}$),而不是 $\Delta H°$,因此,这两种构象异构体间的熵差也开始起作用($\Delta G° = \Delta H° - T\Delta S°$)。尽管这两种构象异构体的旋转和振动熵不同(这两种结构的惯性矩和普通振动不同),但此来源的差值很小

(参阅文献[21]),而且在平移熵上没有差别。然而,还有另外的有两种熵差源——对称熵和混合熵——在两种构象异构体中常常相当不同。对称熵表示为 $S_{对称} = -R\ln\sigma$,这里 σ 是正在讨论的构象异构体对称点群的对称数特征(参阅 4.5.3 节)。i 种组分的混合熵是 $S_{混合} = -R\sum_i n_i \ln n_i$。这样,对两种组分而言 $S_{混合} = -R(n_1\ln n_1 + n_2\ln n_2)$。在丁烷中,反式和旁式构象异构体(分别属于 $\mathbf{C_{2v}}$ 和 $\mathbf{C_2}$)具有 $\sigma = 2$;因此 $S_{对称} = -R\ln 2$,它在两种构象中的差别将抵消掉。另一方面,非手性反式异构体没有混合熵,但手性旁式异构体有一个 $-R(0.5\ln 0.5 + 0.5\ln 0.5) = -R\ln 0.5 = R\ln 2$ 的混合熵,这是任何一对对映体的混合熵。因此,旁式异构体的熵较反式异构体的要高 $R\ln 2$ 或 1.38 cal/(mol·K)[5.76 J/(mol·K)]。因此,

$$\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - 1.38T\,(\text{cal/mol})(反式 \rightleftharpoons 旁式)$$

或

$$\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - 5.76T\,(\text{J/mol})$$

对于气态丁烷,取 $\Delta H^\circ = 900$ cal/mol(3800 J/mol),在室温下(298.16K)$\Delta G^\circ = 900 - 410 = 490$ cal/mol(2050 J/mol);因此,$K = 2.3$ 相当于 30%旁式(g)和 70%反式(a)异构体。在液相中[$\Delta H^\circ = 550$ cal/mol(2300 J/mol)]相应的百分含量是 44%旁式和 56%反式($n_g = 0.44$, $n_a = 0.56$)。

尽管丁烷反式构象中的扭转角度正好等于 180°,而在旁式中却大于人们所期望的理想交叉式构象中的 60°[22,23]。得到这种结果是因为,在旁式结构中甲基的 van der Waals 排斥使得这些基团相互远离,甚至以增加扭转能为代价。能量最小化出现在 65°扭转角附近(参阅 2.6 节)。

图 10.3 显示两个能垒,一个归于在 $\omega = 0^\circ$ 的 CH_3/CH_3 重叠,另一个归于在 $\omega = \pm 120^\circ$ 的两个 CH_3/H 的重叠。正如人们所预料的,后者大约为(3.6±0.2) kcal/mol[(15.1±0.8)kJ/mol]的值[17,23,24]高于丙烷中的值(由于双重重叠)。必须注意,这是较低的卧式反式构象异构体和能垒谷底(反式构象,译者注)之间的差值;较低能量的旁式异构体和该谷底之间的差值大约是不到 0.9 kcal/mol(3.8 kJ/mol)(在气相中),这是这两种构象异构体的焓差[能垒的高度总是取决于它是从更稳定的构象异构体一侧,还是从较不稳定的构象异构体一侧测量。在较不稳定构象异构体之下的能垒高度总是更少,即靠近这些构象异构体的基态能差(图 10.3)]。

从光谱实验[24]测得的较高的(CH_3/CH_3)能垒介于 4.5~4.9 kcal/mol(18.8~20.5 kJ/mol);近来不论是用分子力学还是用从头计算法计算[25]得到的值都与实验值吻合得很好。

在 n-戊烷中,旁式-反式焓差和旋转能垒似乎与丁烷中相应的值相似[17,19,26]。尽管如此,n-戊烷中的构象情形比丁烷的要复杂得多,由于现在绕两个 CH_2—CH_2 键的旋转是可能的,这样便产生了九个示于图 10.5 的交叉构象。围绕 C(2、3)和

C(3、4)键旋转的构象被标注为反式(a)或旁式(g);对旁式构象还需要特别注明扭转角度是在 +60°(g^+)附近,还是在 −60°(g^-) 附近。水平线以上的构象与水平线以下的是不可区分的(简并的),并且垂直线右边的构象是左边构象的镜像。这样,ag^+ 和 g^+a 可以通过整个分子旋转(C_2)而互变,且 ag^- 和 g^-a,g^+g^- 和 g^-g^+ 也是如此;故仅有六个不同的构象异构体。而且,g^+a(或 ag^+)是 ag^-(或 g^-a)的镜像,因此,这些构象异构体在能量上是相等的。g^+g^+ 和 g^-g^- 也是如此。这就剩下四种具有不同焓的构象:低卧式 aa、中间式 ag、高卧式 $(gg)^{\pm}$ 和极不稳定的 g^+g^-(可以考虑排除非常拥挤的 g^+g^- 构象,参阅文献[27]和[28])。对于一个假设的 0.55 kcal/mol(2.3 kJ/mol) 的在液相中的旁式-反式焓差,以及考虑到 ga 构象异构体具有 4,$gg^{\pm}$ 构象异构体具有 2 的统计权重,液态戊烷在 298.16K 下计算的构象异构体分布是 aa,34.6%;ag,54.6%;gg,10.8%;g^+g^-,少于 0.4%(关于它的能级参阅下文)。

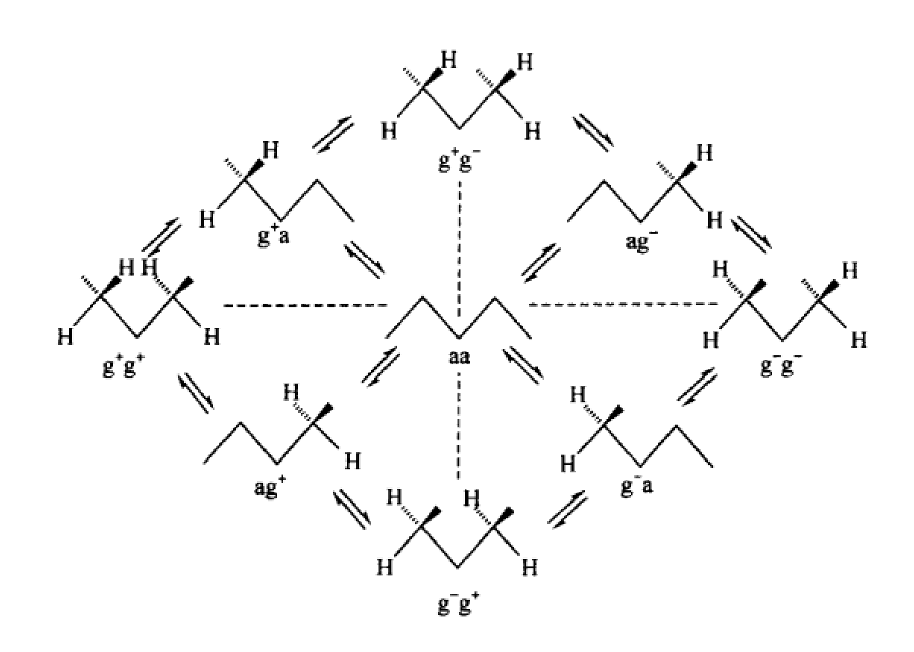


图 10.5　戊烷的构象

在戊烷中两个独立的变量 [在这里是 C(2、3) 和 C(3、4) 的扭转角(ω)]影响了整个体系的热焓,这种情形是很普遍的,例如在多肽中。以等高线图(图 10.6)的形式来描述该情形将很方便,在这种图中横坐标和纵坐标分别代表 $\omega_{2,3}$和 $\omega_{3,4}$,而等高线代表能量(在等高线中心的点是能量最低点)。最深的最低点正好出现在 $\omega_{2,3}=\omega_{3,4}=180°$(aa 构象异构体)处。能垒的横向移动(高能等高线)导致较高能量的构象异构体,此处 $\omega_{2,3}=65°$或 $\omega_{3,4}=180°$,反之亦然;这些是 ag 构象异构体。从这些构象异构体出发,进一步旋转并越过一个能垒,在扭转角为 +65°、+65°、−65°、−65°处得到能量更高的卧式 g^+g^+ 和 g^-g^- 构象异构体。从 aa 构象异构体

直接转化到这些最低点是非优势的,因为它跨越非常高的区域(阴影部分)。在+60°、-60°(g^+g^-)或-60°、+60°(g^-g^+)处没有发现最低点,而是在 g^+g^- 构象异构体的两侧有一些能量有些高且浅的最低点,代表稍有变形的 g^+g^- 构象异构体,在它们之间 g^+g^- 构象构成一个马鞍点,这个构象的能量已经被计算出来[19],它位于 aa 构象异构体能量的 3.3 kcal/mol(13.8 kJ/mol)之上。

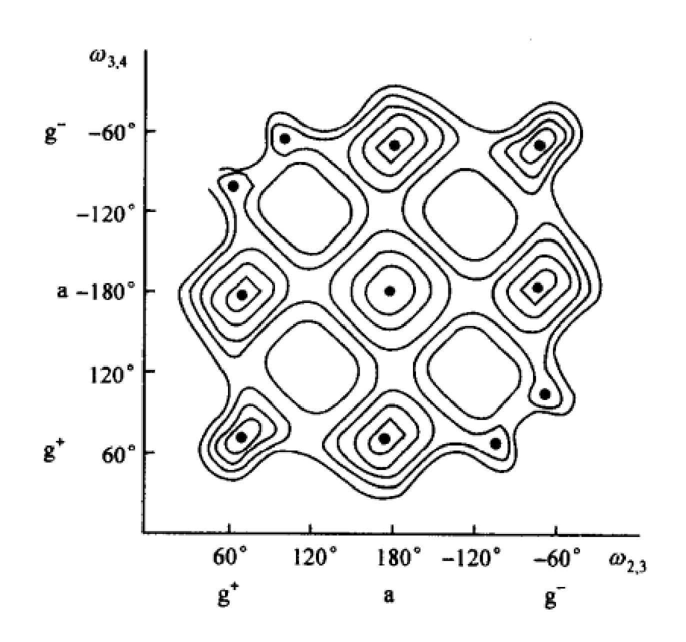


图 10.6　n-戊烷的能量等高线图

[经 J. Dale 允许引用,*Stereochemistry and Conformational Analysis*(立体化学和构象分析),版权©1978,Universitets forlaget, Oslo, Norway,98 页]

由于 2,3-二甲基丁烷(图 10.7)反式和旁式构象异构体的焓值几乎相等(因此,在平衡中旁式以接近 2 的因子占优势,因为它是一对对映体,且有 *R*-ln2 的熵优势,或从统计学意义上讲,它有两个旁式构象,但只有一个反式构象)这一不寻常的发现[29~31],对于有支链的烷烃,这里我们只提及该化合物。

A'（非优势）　⇌　A　反式　⇌　G　g^-(g^+未显示)　⇌　旁式　G'（优势）

图 10.7　2,3-二甲基丁烷的构象异构体

对于在 2,3-二甲基丁烷和相关的 RR′CH—CHRR′类型[32~34](也可参阅文献[35])的碳氢化合物中,旁式结构较其反式有或许是出人意料的高稳定性,其解释似乎如下:在丁烷中,CH_3—C—H 键角接近四面体的键角。在 2,3-二甲基丁烷中,

CH_3—C—CH_3 键角扩展到接近 114°[30,34]。结果普通的 Newman 投影式(图 10.7,**A** 和 **G**)不再适用;而是 2,3-二甲基丁烷中的反式构象异构体倾向于 CH_3/CH_3 重叠构象(图 10.7,**A′**),旁式倾向于 CH_3/CH_3 成垂直的构象(图 10.7,**G′**)。这种变形将增强反式异构体中的 van der Waals 斥力(尽管在这种构象异构体中的键角增大实际上可能受到阻止),但是在旁式异构体中却会减少这种斥力,它由此而被稳定。如果考虑到 CH_3/CH_3 及两个 CH_3/H 重叠的同时存在,则实验测出的 2,3-二甲基丁烷旋转能垒[31]4.3 kcal/mol(18.0 kJ/mol)便显得异常地小;推测示于图 10.7 所示的角变形意味着[33],必须互相经过的各种配体的重叠不是同时发生的,这样该能垒被降低。相似的考虑适用于 RR′CHCHRR′类型[36]的其他分子(也可参阅 13.5.4 节)。对于有更大支链的烃类化合物构象的全面综述已由 Anderson[37]发表(也可参阅文献[38])。

10.1.2 具有极性取代基或支链的饱和非环分子和端基异构效应

到目前为止,我们所讨论的分子都是没有极性基团的烃类化合物;因此,基团间不存在静电相互作用[V_E,方程(2.1),第 2 章 20 页],且溶剂化能 V_S(除了在解离时的相变化,如在前文中讨论过的丁烷)可以忽略。在有极性基团的分子中情况发生了变化,这些分子具有相当的偶极(局部的和整体的)。由于偶极相互作用——方程(2.1)中静电项 V_E 产生的原因——从一个构象异构体到另一个构象异构体是不同的,它们影响构象的能差;这些相互作用的大小可能与溶剂有关,而且构象异构体间的整体偶极矩差可能导致它们之间溶剂能[方程(2.1)中的 V_S 项]的不同。

在进入本主题之前,我们简短地回顾一下 1,2-二卤乙烷,XCH_2CH_2X(X = Cl 或 Br)构象分析的历史,因为这些分子在本学科[5]的发展进程中起到过重要作用(关于历史性回顾,参考文献[39])。正是在早期,在偶极和 Raman 光谱测量[40]的基础上人们就意识到:1,2-二卤乙烷(图 10.8)不能以纯反式异构体存在:它们的偶极矩不等于零,而且在固态时显示中心对称(反式)结构的 Raman 光谱,在液态时有许多额外的谱线,虽然人们认为这两种观察现象能用流体状态下的摆动(扭转振动)给予解释,但认为更可能是在液态下有一个具有有限偶极矩和对此做出贡献的独特 Raman 光谱的第二种构象。对后一种假设最好的证据或许是,只能有一种交叉式构象的 Cl_3CCHCl_2 或 Cl_3CCH_2Cl 类型的分子,在融化时不显现额外的 Raman谱线。

相当于旁式而非顺式构象的第二种构象已经由 Neu 和 Gwinn[41]巧妙地表示出来(也可参阅文献[42]),并在其他的文献中对此做了详尽的讨论[43]。

气态 1,2-二氯乙烷(图 10.8,X = Cl)中的反式-旁式焓差在 0.9～1.3 kcal/mol

图 10.8 1,2-二卤乙烷的构象异构体

(3.8～5.4 kJ/mol)之间[5,17,44]，1,2-二溴乙烷(图 10.8，X = Br)在 1.4～1.8 kcal/mol(5.9～7.5 kJ/mol)之间[5,17,45～47]。这两个差值比丁烷的稍大(参阅上文)，其原因不是由于空间的因素，而是因为在旁式构象中 C—X 偶极间强的偶极-偶极排斥作用(图 10.8)。这种能够通过分子力学计算模拟的[44,48]偶极效应，在极性溶剂中随着旁式构象比例的不断增加，其重要性变小(表 10.1)。这部分是由于在更大极性的溶剂中，偶极的库仑相互作用减小而产生；一个更重要的因素是，在极性溶剂中具有较高偶极矩的构象异构体通过溶剂化作用可以获得更多的能量。

令人吃惊的是，1,2-二氟乙烷(图 10.8，X = F)与二氯和二溴同系物的情形相当不同，这些同系物即使在气相中也更倾向于旁式(不仅根据自由能，由于 2 的统计因子它是优势的，而且在热焓上)。ΔH°的优先选择似乎在 0.6～0.9 kcal/mol (2.5～3.8 kJ/mol)[46,51～53]之间。尽管存在偶极-偶极排斥相互作用(所谓的 V_1 势能，因为在一个绕 C—C 键 360°的旋转过程中只有一个最大能量和一个最小能量)，旁式构象占优势的原因可能在于，相对较小的氟原子间的 van der Waals 排斥作用(影响了普通的 V_3 势能)和 V_2 势能介入的结合，该 V_2 势能在 C—F 键相互成 90°(或 -90°)时具有能量最小值，在成 0°或 180°扭转角时具有能量最大值[53～55]。V_2(二重)势能用图式的方式表示出来，它归因于 $FCH_2—CH_2F \longleftrightarrow F^- CH_2=CHFH^+ \longleftrightarrow H^+ CHF=CH_2F$ 类型的超共轭相互作用，而这种作用又是由氟的高电子需求所引发。为了将两个氟原子同时引入到这种相互作用中，两个 C—F 键必须垂直。在 90°时处于最佳 V_2 势能和在 60°或 180°时处于最佳的 V_3 势能的结合，造成了近-旁式的能量最小值；真实的 F—C—C—F 扭转角是 71°[56]。较小的 V_2 势能可能出现在别的分子，如丁烷中。对 FCH_2CH_2F 的优势旁式构象的另一种解释是根据所谓的"旁式效应"[57]，它意味着在 A—B—C—D 的链片段中，当 A 和 D 较 B 和 C 有较大的电负性，或者是孤电子对时，将更趋于采用旁式构象(参阅下文)。这两种解释在其本源上是有关的，两者都暗示了旁式构象的稳定化。Wiberg 等却提出一个涉及反式构象去稳定化的不同解释[58]。他们假设，FCH_2CH_2F 中的键轻微弯曲，这导致了 C—C 键重叠程度的减少，从而减弱了C—C 键，这种减弱在反式构象比在旁式构象中更甚。

表 10.1　1,2-二氯-和 1,2-二溴乙烷1)构象(焓)差2)的溶剂依赖性

溶剂	ε3)	$ClCH_2CH_2Cl$		$BrCH_2CH_2Br$	
		实验值4)	计算值5)	实验值6)	计算值6)
蒸汽	1.5[4)]	0.9~1.3	0.91[4)]	1.4~1.8	NA
		(3.8~5.4)	(3.8)	(5.9~7.4)	
$CCl_2=CCl_2$	2.5	0.89	0.82, 0.92	1.24	1.38
		(3.7)	(3.4, 3.8)	(5.2)	(5.9)
Et_2O	4.3	0.69	0.69, 0.68		
		(2.9)	(2.9, 2.8)	NA	NA
EtOAc	6.0	0.42	0.61, 0.57		
		(1.8)	(2.6, 2.4)	NA	NA
C_6H_6 或 C_6D_6	2.3	0.60	0.56[7)], 0.92[8)]	0.69	1.38[8)]
		(2.5)	(2.3, 3.8)	(2.9)	(5.8)[8)]
液体(纯)	*i*	0.31[9)]	0.48, 0.43	0.86[10)]	1.10
		(1.3)	(2.0, 1.8)	(3.6)[10)]	(4.6)
丙酮	20.7	0.18	0.25, 0.26		
		(0.75)	(1.05, 1.1)	NA	NA
CH_3CN	36.2	0.15	0.04, 0.12	0.66	0.57
		(0.63)	(0.17, 0.50)	(2.8)	(2.4)

1) 参见图 10.8。

2) ΔH°以 kcal/mol 为单位,括号中的数值单位为 kJ/mol,没有得到的数值用 NA 表示。

3) 介电常数保留一位小数,除非另外注明,数据均来自文献[49]。

4) 文献[44,46]。

5) 当有两个数据时,第一个参阅文献[48],第二个参阅文献[47]。

6) 文献[47]。

7) 该值是假定苯的介电常数为 7.5 时的计算值;参阅正文。

8) 该值是用苯的真实介电常数 2.3 的计算值。

9) 对 $ClCH_2CH_2Cl$ 是 10.1,对 $BrCH_2CH_2Br$ 是 4.8[49]。

10) 这些值因 ΔH°随温度的变化而被校正(反过来,这是由于溶剂介电常数 ε 随温度而变化),因此与 $ClCH_2CH_2Cl$ 的原始值 0.0 kcal/mol(0.0 kJ/mol)及文献[17]所报道的 $BrCH_2CH_2Br$ 的 0.74 kcal/mol(3.1 kJ/mol)不同。二溴化物的真实取值范围很大,在 0.65~1.3 kcal/mol(2.7~5.4 kJ/mol)之间,参阅文献[50]。

在更具极性的介质,如纯液体(介电常数 ε = 34.4)中,正如人们所预料的,FCH_2CH_2F 的旁式构象甚至有更强的优势,而反式几乎不存在;$\Delta G^\circ = 2.0\sim2.6$ kcal/mol (8.4 ~ 10.9 kJ/mol)[51,59]。参数 ΔS° 是 1.36 cal/(mol · K) [5.69 J/(mol·K)],有利于旁式异构体[60],非常接近于计算的 $R\ln2$ 值。

与 1,2-二氟乙烷相似的旁式优势构象在液体丁二腈($NCCH_2—CH_2CN$)、β-卤代丙腈($XCH_2—CH_2CN$)[61]、1,2-二甲氧基乙烷(甘醇二甲醚 $CH_3O—CH_2—CH_2—OCH_3$),或许还在 $CH_3O—CH_2CH_2—X$(X = 卤素)[62]中发现。聚氧乙烯 $(OCH_2CH_2)_n$ 围绕 C—C 键转动时也优先选择旁式构象,因此,与聚乙烯相比,其整体呈现出一种螺旋状的构象[63](也可参阅文献[64])。

现在我们转向 1-丙醇和 1-卤丙烷,$CH_3CH_2CH_2X$(X = OH、F、Cl、Br 或 I)。在所有这些分子中,旁式-反式能差都小,且在蒸气状态下,前四种旁式构象较反式构象在焓上稍占优势[17,65~67]。旁式构象的稳定化似乎是由于 X(负)和碳链另一端(正)之间的静电相互吸引作用所致[68]。该作用的一种极端情形是,在乙酰胆碱[$XCH_2CH_2N(CH_3)_3Y^-$ (X = OAc)]、胆碱(X = OH)[69]和氟胆碱(X = F)[70]中,发现它们几乎仅以旁式构象存在;在氯胆碱(X = Cl)[69]、硫或硒胆碱(X = SH 或 SeH)[70]中却不是这样,在这些分子中旁式构象异构体的空间因素更重要。

然而,人们在乙二醇及它的单醚和卤乙醇 $X—CH_2CH_2OH$(X = OH、OCH_3、F、Cl 或 Br)[17,71,72]中发现,旁式构象(除 V_2 势能外,参阅上文)占优势的另一个潜在原因是,氢键对旁式构象的稳定化做出了贡献[73]。

我们通过考虑 $CH_3O—CH_2X$(X = 卤素、OR 或 SR)类型分子的构象来结束有关饱和非环分子构象的简短讨论。这些种类非常重要,因为它们与糖、葡糖苷和糖卤化物有关(参阅第 11 章)。在二甲氧基甲烷($CH_3OCH_2OCH_3$)中,基于立体因素,人们或许会预测:由于短的 C—O 键距(参阅上文),旁式构象将相当不稳定。然而事实上,该分子主要以 gg 构象存在[74]。从具有螺旋构象[64,75]的聚甲醛,$(CH_2O)_n$ 的高聚物研究中,人们已经估算[63,76]出旁式优势为 1.1 kcal/mol(4.6 kJ/mol),但在气相时 $CH_3OCH_2OCH_3$ 的计算值却是 2.2 kcal/mol(9.2 kJ/mol)[77]或 2.5 kcal/mol(10.5 kJ/mol)[78]。这种差异很可能是由于介质的差异,因为计算也表明,在这种平衡中的溶剂效应非常重要[79]。如在二甲氧基甲烷中和在戊烷(图 10.5)中一样,共有四种不同的通过绕两个 C—O 键转动而引起的最低能量的构象:$g^{\pm}g^{\pm}$、ag、aa 和 g^+g^-,其中 gg 具有最低能量,ag 稍高,aa 则更高一些,这种情形与戊烷相当不同(图 10.6)。

在"纯立体"的基础上,人们期望知道(旁式-反式)焓差间的不同,然而在此过程中却发现了"端基异构效应"[79~82]或"推广端基异构效应"[64c,83];该术语的来源(来自于糖类化学)、历史和在环体系中的广泛应用将在第 11 章中讨论。

从现象学上讲,推广的端基异构效应意味着,$R—O—CH_2—X$ 片段(这里 X 是带负电的基团,如卤素、OH、OCOR′、OR′、SR′、NR′R″)的优势构象是旁式,换句话说,如图 10.9 所示,氧上的一对未共用电子对与 X 处于反迫式。关于端基异构和立体电子效应的一个更普遍的阐述是[80,84]:"对构象而言有一种立体电子优势,在

这些构象中,最好的供体孤电子对或键与最好的受体键处于反迫式"。最初该效应被归因于[85]C—X 偶极子与 C—O—C 部分偶极子的偶极-偶极排斥作用(图 10.9;C—O—C 偶极子指向沿孤电子对轴的平分线;孤电子对被认为是 sp^3 杂化),该效应的溶剂依赖性支持这种观点;而且,在 O 和 X(它们或许被认为是偶极的产生体)上的孤电子对处于平行时的构象尤其不稳定[64a]。后来人们指出[86],计算的静电斥力不足以说明端基异构效应的大小。同时,人们将注意力集中到显示端基异构效应的分子中键长的某些不规则性上。CH_3—O—CH_2—X(X = F 或者 Cl,文献[87];X = OCH_3,文献[74b])的这种不规则性示于图 10.10;C—F 的正常键距(参阅第 2 章)是 137.9 pm (1.379 Å);C—Cl 是 176.7 pm (1.767Å);C—O 是 142.6 pm(1.426 Å)。图 10.10 中的数据表明,尽管 CH_3—O 键长正常,但 O—CH_2 键却缩得相当短。当 X = 卤素时,比 X = OCH_3 时缩得更短。当 X = Cl 时,C—X 键明显增长;X = F 时,增加幅度却很小;但是当 X = OCH_3 时,C—O 键却缩短(在这种情况下出于对称性的原因,两个 CH_2—O 键必须等长)。有人提出[86],至少部分的端基异构效应要归因于 R—O—CH_2—X ⟷ R—O^+ ═ CH_2X^- 类型的双-键-非-键共振或其分子轨道的等价,这意味着氧的 n 轨道与 C—X 键的 σ^* 轨道发生重叠(图 10.11)。为使该重叠达到最大化,氧上的其中一对孤电子对必须与 C—X 键成反迫式,如图 10.9 所示。当 X(图 10.10 和图 10.11)是卤素时,O—CH_2 的键级增加,因而,该键缩短,而 CH_2X 键级降低,因而如图所示键距增长。但是当 X = OCH_3 时,超共轭共振以下列任意一种方式产生作用:

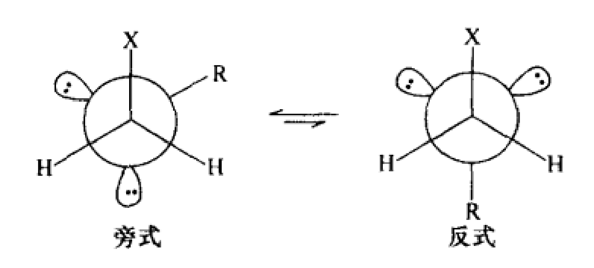


图 10.9　端基异构优势

	CH_3——O	O——CH_2	CH_2——X
X = F	142.4 (1.424)	136.2 (1.362)	138.5 (1.385)
X = Cl	142.1 (1.421)	136.2 (1.362)	182.2 (1.822)
X = OCH_3	143.2 (1.432)	138.2 (1.382)	138.2 (1.382)

图 10.10　显示端基异构效应的化合物键长(pm;括号内值的单位为 Å)

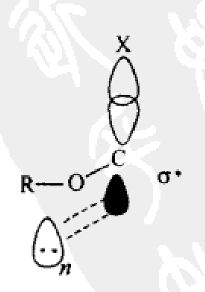


图 10.11　端基异构效应:分子轨道解释

$$CH_3—O^+=CH_2—O^-—CH_3 \longleftrightarrow CH_3—O—CH_2—O—CH_3$$
$$\longleftrightarrow CH_3—O^-—CH_2=O^+—CH_3$$

它对 CH_2—O 键长的影响是模糊的，真实的情况是，由于部分的双键特征引起的键缩短比由于部分的非键特征导致的键增长更重要。

10.2　不饱和非环和其他化合物的构象

10.2.1　不饱和非环化合物

乙烯是平面的，由于绕双键（参阅第 9 章）旋转的能垒很高，所以它仅以一种构象存在。另外，丙烯却能够通过绕 H_3C—$CH=CH_2$ 的单键旋转而进行构象变化，两种非手性构象（在它们的构象中双键平面是对称平面）示于图 10.12。有趣的是，最稳定的构象是双键与甲基中的一个 C—H 键成重叠式的构象（顺式或重叠式，图 10.12）[88]。丙烯中的旋转能垒接近 2.0 kcal/mol（8.4 kJ/mol）[17]，这似乎是 $H_2C=C$/C—H 的交叉（顺错或平分）构象相应于能量最大值。由于出现在这种构象中的 H/H 重叠只有大约 1 kcal/mol（4.2 kJ/mol），即总能垒的一半（参阅对乙烷的早期讨论，图 10.2），这里似乎有另外一种与该值大小相同的去稳定化作用，这要归因于构象中另外两个 C—H 键与 C=C π 轨道之间不利的相互作用[89]。另一种解释是，在重叠构象中有一个相应的相互吸引作用。

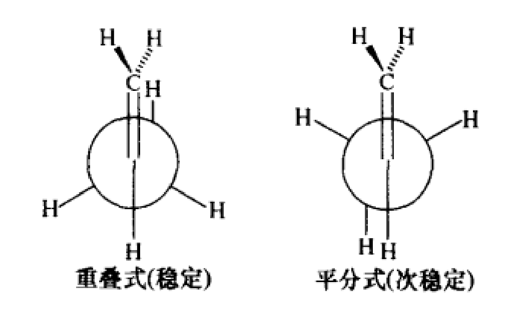


图 10.12　丙烯的构象

在 1-丁烯（图 10.13）中，$R_t=R_c=H$ 时有两种可能的重叠构象，一种是 $C=CH_2$ 基团与 CH_3 重叠的"顺式"，另一种是 $C=CH_2$ 基团与 H 重叠的"旁式"构象（实际上是反叠的）。不同的研究者已经发现，顺式或旁式构象的热焓值较低，且差值不大，只有 0.53 kcal/mol（2.2 kJ/mol）或更少[90,91]。在一些 R—CH_2—$CH=CH_2$ 类型的取代丙烯中，R 是一个小的，如 F、CH_3O 或 CN 的电负性取代基，顺式构象明显占优势[92]。1-丁烯构象的互变能垒是 1.74 kcal/mol（7.3 kJ/mol），高于更稳定的旁式构象。

醛与烯烃相似。因此，乙醛的重叠构象（实际上在稳定构象中甲基偏离完全重叠大约 9°）比平分构象更稳定，有 1.17 kcal/mol（4.9 kJ/mol）的能量优势（图 10.14）[93]。它的顺式对平分式的能量优势比在丙烯中小，这一点可能使人们再次感到意外，因为 O 比 CH_2 小，此外，还有人设想 O 与重叠 H 之间的静电吸引作用是由于 $O=C—CH_2H \longleftrightarrow {}^-O—C=CH_2H^+$ 的超共轭效应所引起。然而，主要因

图 10.13　1-丁烯的稳定构象异构体

$R_t = R_c = H$

素似乎是在平分构象中的 C—H/C ═X(π)排斥相互作用,由于(极性的)C ═O ⟷C—O 有较小的 π 性质,平分构象在 X = O 时比 X = CH_2 时要少。在丙醛(不像在 1-丁烯)中 CH_3 与 O 重叠的构象明显地占优势[0.7~1.2 kcal/mol(2.9~5.0 kJ/mol)[94-96];参见图 10.15,**A**]。代表顺式构象净稳定化作用的能差由 2.3 kcal/mol(9.6 kJ/mol)[95]的旋转能垒值所证实,该值比在乙醛中高 1.1 kcal/mol (4.6 kJ/mol),推测此能量稳定化了丙醛中的顺式构象。能使这种稳定化失效的立体因素已在叔-丁基乙醛($(CH_3)_3C—CH_2—CHO$(图 10.5,**A**,叔-丁基代替了 CH_3)中得到证明,旁式比顺式更优势的能差为 0.25 kcal/mol(1.05 kJ/mol)[92]。

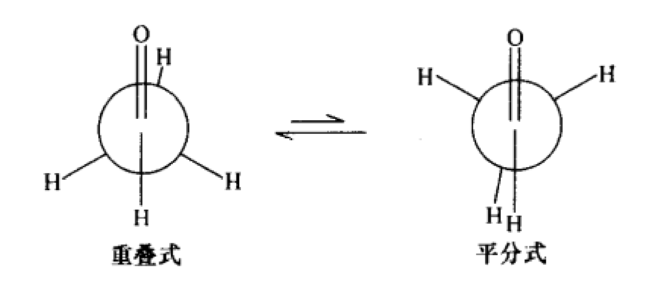


图 10.14　乙醛的构象

丙酮的优势构象相当于乙醛中每个甲基中的一个氢原子与羰基氧重叠的构象;相似地,二乙基酮与丙醛中两个端基甲基处于类似重叠[92]的优势构象相似。在 2-丁酮中(图 10.15,**B** 和 **C**),比例最大的构象(**B**, $\omega = 0°$)相应于丙醛中比例最大的构象;然而,一个有趣的新特征是,在势能曲线上(当用分子力学计算时)接近 $\omega = 120°$(**C**) 处出现了一个长而扁平的区域。这似乎是在 $\omega = 120° - 90°$ 的区域内,端基甲基间非键相互作用的减缓几乎平衡了能量的增加,这种能量的增加是由亚甲基中的一个氢原子失去与羰基氧间的(最大)重叠而引起的[97]。

现在我们转向羧酸衍生物:酰基卤 RCOX、酯 RCO_2R' 和酰胺 $RCONH_2$。卤代酸与醛中氧将与碳链重叠(如图 10.15 所示顺式构象,卤素代替了在最低位置的

"顺式"　"旁式"　$\omega=120°$　$\omega=90°$

A　B　C

图 10.15　丙醛 **A** 和 2-丁酮 **B**、**C** 的重叠构象异构体

* 表明在 ω 区域内近乎自由的旋转

氢)[92,98]的情形相似。酯的情形更有趣,因为,这些酯原则上既可以以顺式,也可以以反式构象(图 10.16)存在。已经证明,甚至对于有 CH_2/O 重叠与 CH_2/H 重叠竞争的甲酸甲酯[99]和甲酸乙酯[100](图 10.16, R = H, R′ = CH_3 或 CH_3CH_2),其优势构象异构体是 CH_2 与 R(图 10.16, Z)处于反式。甲基氢原子与 O—C 键是交叉的,甲酸甲酯中的甲基旋转能垒为 1.19 kcal/mol(5.0 kJ/mol);甲酸乙酯中亚甲基相应的最低能垒是 1.10 kcal/mol(4.6 kJ/mol)。除此而外,甲酸甲酯是平面的;但在甲酸乙酯中有两个几乎同样稳定的构象,一个是平面锯齿形,另一种仅比第一种高 0.19 kcal/mol(0.79 kJ/mol),且其端基甲基和分子其余部分的平面几乎成直角(95°)[100]。

顺式(E)　反式(Z)

图 10.16　酯的构象

在甲酸甲酯(图 10.16, R = H, R′ = CH_3)中,E-Z 间的能量差很大,以至于很难测量,在室温下 E 构象仅有一个可以忽略的能量。尽管如此,通过在氩基体中将酯的热光束(T = 286K、662K 和 803K)迅速冷却,以使它"冻结"在高温平衡中,然后在液氦的温度(大约 4K)下用 IR 光谱分析稳定的混合物,从而获得 $\Delta H_{E\text{-}Z}$的估计值[101]。从吸光率的温度依赖性(参阅 10.3.3 节)发现,$\Delta H°$为(4.75±0.19) kcal/mol[(19.9±0.8)kJ/mol],它有利于 Z 构象[101,102]异构体。

图 10.17 给出了甲酸甲酯[99]的几何图形。C—O—C 角(114.8°)远大于在乙醚中的这一角度(111.5°),而 H—C═O 角度却明显要小。酰氧单键长 133.4 pm (1.334 Å),比烷氧键 143.7 pm(1.437 Å)短得多。该结果表明,烷氧上的一个 p 轨道同 C═O 键[图 10.17(b),展示了相应的共振式]有相当的重叠。结果是, H—C—O—C 骨架是平面的,且绕 C—O"单"键旋转的能垒很高(参阅上文)。令人惊奇的是,C═O 键没有增长,120.0 pm(1.200 Å)的长度实际上仅稍短于醛和酮中正常的键长 122.0 pm (1.220 Å)。甲酸甲酯的 Z 构象比 E 构象更稳定的原因是复杂的。下面的因素可能有一定的作用:①在 E 构象(图 10.16)中 H/CH_3 的立

图 10.17 甲酸甲酯的几何结构
键长以 pm 表示；括号内的值以 Å 为单位

体排斥作用。该因素在甲酸甲酯中可能很小，但在高级酸的甲酯中由于 R/CH_3 类型的排斥作用却显得很重要；②在 *Z* 构象中 CH_3 与═O 间的 van der Waals 吸引作用；③在 *Z* 构象中 O^{δ^-} 和 $H_3C^{\delta^+}$ 间的静电吸引作用（该因素等同于 *E* 构象中的偶极-偶极排斥作用，这或许是最重要的因素[103]）；④在 *Z* 构象中的 n-σ* 重叠（图 10.17）[80]。在烷氧上的一对未共用电子对处于酯官能团 R—C—O—R′的平面中，并与 C═O 键成反迫。虽然这对电子没有参与对酯官能团平面做出贡献的 p-π 重叠，它却被恰当地安置在与 C═O 键的 σ* 轨道相重叠的位置，这样，它便以相似于前面讨论过的端基异构效应的方式稳定了 *Z* 构象。

从构象角度来看，酰胺可能是最重要的酰基衍生物，因为它们被用作重要种类的肽的前体。甲酰胺[104,105a]和乙酰胺[105b]两者均是平面或近于平面，所以有一个 $^-$O—CR ═$\overset{+}{N}H_2$ 型（参阅 2.4 节）的广泛共振，具有 18～22 kcal/mol（75～92 kJ/mol）的旋转能垒范围[106]。*N*-甲基甲酰胺[105c]和 *N*-甲基乙酰胺[105d]的结构通过电子衍射（气相）测定，结果示于图 10.18。OC—NHCH_3 键的大幅缩短表明，该键合具有很强的双键特征（*N*-甲基乙酰胺中的键长与 *N*-甲基甲酰胺相似）。接近 120°的 C—N—C 键角强调了这一点。HCONHCH_3 中绕 OC—NC 的旋转能垒是 20.6 kcal/mol（86 kJ/mol），CH_3CONHCH_3 中该能垒是 21.3 kcal/mol（89 kJ/mol）［这些是活化自由能；活化焓大约高出 2 kcal/mol（8 kJ/mol），活化熵是正值[107]］。在甲酰胺中，*Z* 构象比 *E* 构象更稳定［能量差为 1.4～1.6 kcal/mol（5.9～6.7 kJ/mol）］；在乙酰胺[107]中 *Z* 构象与 *E* 构象有如图 10.18 的相对组成［在室温下能量差为 2.1～2.5 kcal/mol（8.8～10.5 kJ/mol）］。从头量子力学计算[108]与实验结果相一致。根据 n-σ* 重叠解释酯中优势 *Z* 构象不适于酰胺，因为在酰胺平面中没有自由电子对（所涉及的 C═O 中的电子对与平面成直角）。因此，在酰胺中 *Z* 构象的明显优势一定是由于立体（在 *Z* 中是吸引作用，*E* 中是排斥作用）和电荷相互作用两种因素的共同作用。由于强的氢键键合，*N*-烷基酰胺和肽的构象能预期会受到相当大的溶剂化和自缔合作用影响。

133.6pm (1.336Å)

145.9pm (1.459Å)

Z(~90%) E(~10%)

N-甲基甲酰胺

119.7°

Z(~97%) E(~3%)

N-甲基乙酰胺

图 10.18 *N*-甲基甲酰胺和 *N*-甲基乙酰胺的结构

下面,我们将考虑具有共轭双键的不饱和体系,其中最简单的是 1,3-丁二烯(图 10.19)。该分子的最稳定构象是具有最大共轭作用和最小空间相互作用的反迫式或所谓的 s-反式构象(ω = 180°;s 是指围绕单键旋转的构象,而不是指烯键的构型)。具有较高能量的第二种构象异构体是旁式(ω = 60°)或 s-顺式(顺叠,ω = 0°),旁式受到一些空间相互作用的影响,没有达到最佳的轨道重叠,而 s-顺式具有更好的重叠,但却有较大的空间排斥作用。计算结果[109,110]表明:无论是 s-顺式还是旁式构象都比 s-反式高出 1.5~2.6 kcal/mol(6.3~10.9 kJ/mol)的能量,s-反式构象的翻转能垒是 5.5~7.3 kcal/mol(23.0~30.5 kJ/mol)。通过在 0°~60°区域内势能函数的不明显性质,难以决定是 s-顺式还是旁式构象。尽管人们对这种较高能量构象异构体的存在提出疑问,但实际上人们还是利用基体分离技术将它分离了出来[111,112]。在 400~900℃ 下的 1,3-丁二烯和氩的混合物迅速冷却至 −243℃;该实验得到的基体的 UV 光谱出现一条谱带,同样的实验将蒸气从室温

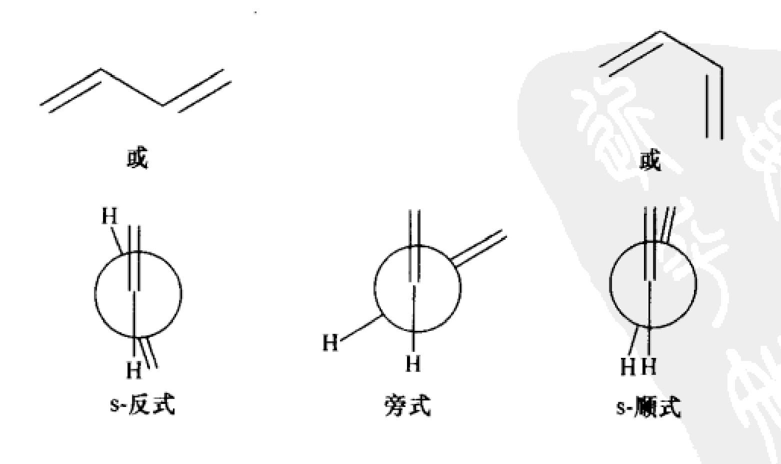


图 10.19 1,3-丁二烯的构象

冷却至 −243℃ 时却看不到。UV 谱吸收的特性说明：该谱带是由平面的 s-顺式而非旁式异构体（参阅下文）产生，且当该基体被加热到 −213℃ 时，该谱带的消失速率对于 s-顺式 ⇌ s-反式互变产生了 3.9 kcal/mol（16.3 kJ/mol）的活化能。Raman光谱研究[113,114]表明，在相反的方向上有 6.6～7.2 kcal/mol（27.7～30.1 kJ/mol）的能垒和 2.5～3.2 kcal/mol（10.5～13.4 kJ/mol）的基态能差（也可参阅文献[112]和[115]）。总之，这些数据与 s-顺式构象异构体相一致，它比 s-反式高出（2.9±0.4）kcal/mol[（12.1±1.7）kJ/mol]，从 s-反式一侧测得的 s-反式能垒为（6.8±0.4）kcal/mol[（28.5±1.7）kJ/mol]。计算结果表明：s-顺式实际上处于两个邻近高的最小值[116～118]间的马鞍点处，这些最小值具有 38°的扭转角[118]。在苯乙烯中，其旋转能垒是 3.13～3.27 kcal/mol（13.1～13.7 kJ/mol）[117,119]，比 1,3-丁二烯小得多，推测其原因是在（稳定性较小的）基态下有较少的有效 π 轨道重叠。

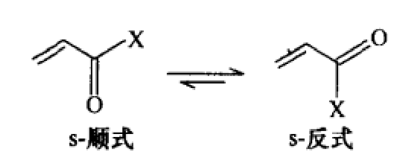


图 10.20　共轭不饱和化合物的构象

其他的共轭不饱和分子的构象优势已被列表成序[120,121]，这里我们仅举其中三例：丙烯醛、丙烯酸和丙烯酸甲酯。丙烯醛（图 10.20，X＝H）似乎主要以空间上较不拥挤的 s-反式构象存在，与较不稳定的 s-顺式构象之间有一个 1.7 kcal/mol（7.1 kJ/mol）的能量差，而其本身的能垒[113b,122,123a]是 5.0～6.4 kcal/mol（20.9～26.8 kJ/mol）。两种构象异构体的结构已经通过微波光谱法精确测定：两者都是平面结构[123b]。在丙烯酸（图 10.20，X＝OH）和丙烯酸甲酯（图 10.20，X＝OCH_3）的例子中，s-顺式和 s-反式构象间明显地具有较小的立体差异；因此，其能量差也比较小：在丙烯酸[124]（具有 3.8 kcal/mol 或 16 kJ/mol 的能垒）中，该值是 0.17 kcal/mol（0.71 kJ/mol）；在丙烯酸甲酯中该值为 0.31 kcal/mol（1.3 kJ/mol）[125]。这里仍不清楚较不稳定的构象异构体是 s-顺式还是旁式。在丙烯酰氯中具有相似的情况[126]。在这些化合物中 s-反式构象的优势是如此之小，以致可以认为它具有较小的立体电子优势。在丙烯醛中大得多的优势是由于立体原因，即在 s-顺式或旁式构象中有一个不利的 $=CH_2/O=$ 相互作用（也可参阅 9.2.2 节）。丙烯酸的能垒（从 s-反式一侧）低于丙烯醛的能垒这一事实与在该酸中空间上更拥挤的基态（$=CH_2/OH$ 重叠）的假设是一致的，正如在丙烯醛中一样，在苯甲醛中平面共轭构象占优势；离开平面的旋转能垒的测量结果是 7.6～7.9 kcal/mol（31.8～33.1 kJ/mol）。

共轭作用也发生在环丙烷的环上。甲基环丙烷 2.86 kcal/mol（12.0 kJ/mol）的能垒与乙烷的能垒相当接近，但是环丙烷甲醛［图 10.21；V_2＝4.39 kcal/mol（18.4 kJ/mol）[127]］的能垒接近丙烯醛的程度要超过接近丙醛（参阅上文）。在这两个能量上几乎相等的稳定构象中，醛基氢与邻近碳上的环丙基氢或处于顺叠式，

或处于反迫式。相似地，在环丙基苯中（图 10.21）叔 C—H 键与苯平面呈重叠式，转动能垒是 2.0 kcal/mol(8.4 kJ/mol)[128]。其解释可能会从环丙烷键合的 Walsh 图中找到[129]，它将环丙基氢原子看成近 sp^2 特征，将 p 轨道置于环丙基环的平面中（对环 C—C 键起作用），且与 H—C—H 或（外—C)—C—H 键的平面成直角。为了取得最大重叠，示于图 10.21 中的此分子的稳定构象应该使 p 轨道平面沿着填充的 C═O 或芳环轨道的方向延伸，由此解释能垒的高度和其主要的二重特性。

顺式　反式　苯平面

图 10.21　环丙烷甲醛和环丙基苯

10.2.2　烷基苯

现在，我们将注意力转向具有芳香取代基的烃类化合物。人们曾预测甲苯中甲基的转动能垒与丙烯中的相似，然而事实并非如此：在甲苯中甲基的转动几乎是自由的，其能垒仅为 14 cal/mol(59 J/mol)[130~132]。不像以前所遇到的双重 V_2 和三重 V_3 能垒那样，由于芳环平面中存在局域的 C_2 轴，因此在甲苯（图 10.22）中的能垒是六重的。一般来讲，六重能垒倾向于非常低的值；例如，在硝基甲烷中，它也有一个沿着硝基 C—N 键的局部 C_2 轴，其能垒是 6 cal/mol(25 J/mol)[17]。

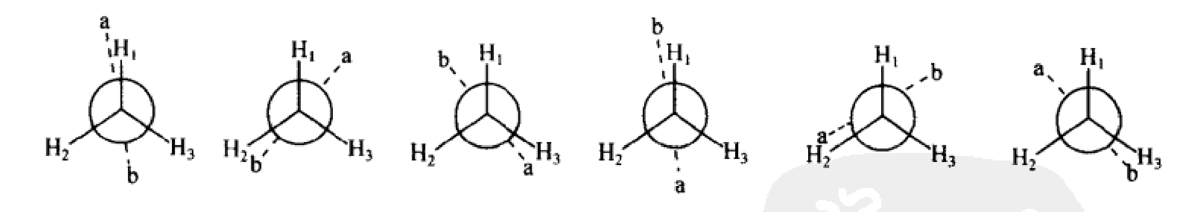


图 10.22　甲苯的构象
a…b 代表“定向的”苯环平面

在邻-二甲苯、较高级的烷基苯和其他的取代芳香化合物中，能垒常常是 V_3 型的（$ArCX_3$ 型的化合物如 *t*-丁基苯除外），因此，其能垒比在甲苯中要高得多[如在邻-二甲苯中是 1.49 kcal/mol(6.23 kJ/mol)][132]，尽管该能垒尚未高到足可以使用低温 NMR 光谱方法来研究。我们在 10.3.1 节中将会看到，是否能够分别看到一个分子的不同构象的光谱跃迁，或是否能够从平均（摩尔分数权重）构象中得

到实验数据，还取决于各种构象相互转换的速率和观察时标间的关系。幸运的是，超声喷雾质量分辨激发光谱法(supersonic jet mass resolved excitation spectroscopy, MRES)已经应用到大量的取代芳香化合物的研究中[133]。MRES利用了光学吸收方法($S_1 \longleftarrow S_0$ 跃迁)，它比核运动(Franck-Condon 原理)快得多。此外，通过超声喷嘴分子膨胀造成了相当深度的冷却(分子接近 0K)；因此，实验的分辨率相当好[<3 cal/mol(12.5 J/mol)]。原则上，分子的每一种构象都有其自身的光谱特性，多重组分(多重构象)体系中每个组分的光谱跃迁都能观察到。

因此 MRES 也被用于乙苯(图 10.23)[134]。原则上讲，该分子在"旁式"**A**、"垂直式"**B** 或"重叠式"**C** 构象中可能是最稳定的，在 MRES 光谱的基础上已对它们做了归属。就乙苯本身而言，只观察到与一种单一构象一致的光谱，这表明只存在**A**～**C**构象中的一种。对于 1,3-二乙苯，构象 **B** 将产生两个构象异构体，一个(内消旋)是两个甲基向上(或向下，两种可能性等同)，或另一个(手性的)是，一个甲基向上，另一个向下(非对映异构情形)。另一方面，构象 **C** 可以产生三个构象异构体，一个是两个甲基向内，第二个是两个甲基向外，第三个是一个甲基向内而另一个向外。它的构象 **A** 以六种立体异构体形式存在。如 MRES 所示，两种构象，垂直的构象异构体 **B** 与乙苯的光谱数据一致，也与计算值相吻合[135,136]，它还进一步证明构象 **C** 相应于能量最大值[能垒 1.16 kcal/mol(4.85 kJ/mol)][137]。

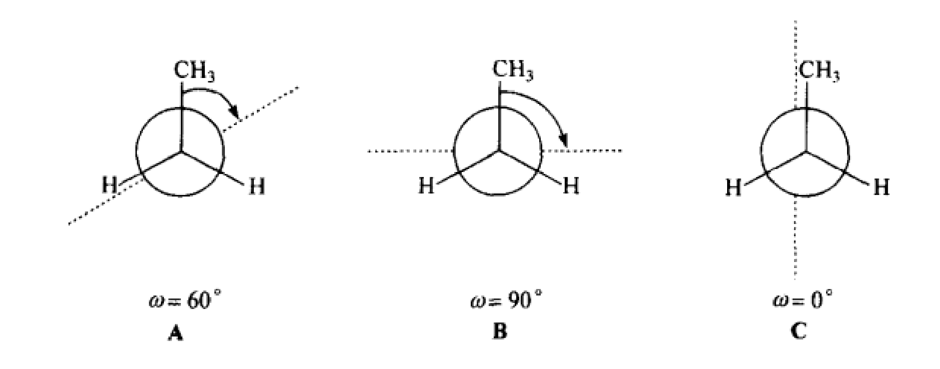


图 10.23　乙苯的构象(隐去苯平面)

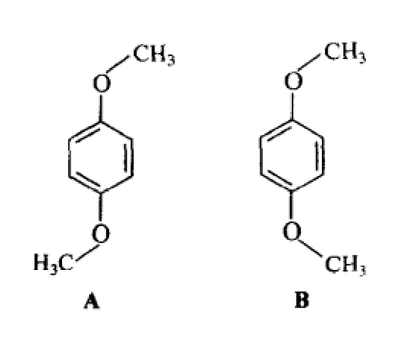


图 10.24　对二甲氧基苯的稳定构象

苯甲醚中的情形与甲基在芳香环平面内的烷基苯不同(推测这是因为氧上的 p 电子与环上的 π 电子的有利重叠)[138]。因此，对-二甲氧基苯(相对于对-二乙苯)在气相中(通过 MRES)[139]和液相中(通过 Raman 光谱)[140]显示以两种构象异构体(图 10.24，**A** 和 **B**)存在，而晶体则完全以构象 **A** 存在[141]。

像苯甲醚一样，出于相似的原因（最大的 π-π 电子重叠），苯乙烯也具有平面构象，这个事实已经通过对-乙基苯乙烯（一个构象异构体）、间-甲基苯乙烯（两个构象异构体）和对-甲基-反式-β-甲基苯乙烯（两个构象异构体）的 MRES[142a]研究得到证实；相反，α-甲基苯乙烯[142b]的数据表明：该分子中的烯平面与苯平面偏离大约 30°，推测是为了避开 α-甲基基团与其中一个邻位氢原子之间的立体相互作用。本主题将在第 13 章中进一步讨论，并将展示以甲基取代邻位氢原子使空间位阻提升到足以使（非平面的）对映体的分离成为可能的情形。

10.2.3 其他化合物

甲醇中的能垒（表 10.2）[143]仅是乙烷的 1/3，甲胺仅是乙烷的 2/3。这些结果可以通过假设与孤电子对处于相对位置的键没有键重叠（Pitzer）张力而最容易地被合理化；因此，在甲醇中只有一组 H/H 重叠键，在甲胺中有两组，而在乙烷中有三组。相反，在甲醚、甲乙醚（绕 $H_2C—O$ 轴，正确的应该为绕 $H_3C—O$ 轴，译者注）、二甲胺和甲乙胺（绕 $H_3C—N$ 轴）中，甲基旋转的能垒（表 10.2）比丙烷的低得不多；乍一看，这好像与氢原子与孤对电子重叠不消耗能量的假设相矛盾，然而必须牢记，在醚和胺中，由于相对短的 C—N 和 C—O 键长（相对于 C—C 键），在重叠式中 H—C—X—C（X＝O 或 NR）中的 H—C 键距比在丙烷中要短得多（$X=CH_2$）。因此，在 H/孤对电子重叠的能垒中或许有一个相当重要的立体成分，它偶尔使胺和醚中的能垒与丙烷相似。事实上，在甲基乙基硫化物中（长的 C—S 键！），这个能垒低于在相应的醚和胺中的能垒。

表 10.2 旋转能垒

化合物	能垒		参考文献
	kcal/mol	kJ/mol	
$H_3C—CH_3$	2.91	12.2	[12]
$H_3C—OH$	1.07	4.48	[143]
$H_3C—NH_2$	1.96	8.20	[144]
$H_3C—C_2H_5$	3.4	14.2	[17, 18]
$H_3C—OCH_3$	2.7	11.3	[17]
$H_3C—OC_2H_5$	2.61	10.9	[145a]
$H_3C—NHCH_3$	3.62	15.1	[17]
$H_3C—NHC_2H_5$	3.12	13.1	[145b]

续表

化合物	能垒		参考文献
	kcal/mol	kJ/mol	
$H_3C—SC_2H_5$	2.05	8.57	[145c]
HO—OH	1.1	4.6	[17]
$H_2N—NH_2$	3.15	13.2	[17]

这里要讨论的最后两个分子是过氧化氢和肼(也可参见表 10.2)。在过氧化氢[146,147](H—O—O—H)中,H—O—O 平面之间的二面角接近 120°,在肼中[148],优势构象具有一个 91°的:—N—N—:扭转角。另外,在诸如 $CH_3O—OCH_3$(文献[149])和 *t*-BuO—OBu-*t*(文献[150])这样的二烷基过氧化物中,具有166°～180°的扭转角,也就是说,烷基是反迫式的。在过氧化氢和肼中,通常提出的反错式(图 2.10)优势的理由是:在反迫构象中有反平行的非共用电子对的不利轨道相互作用(也可参阅文献[57]和[151])。然而,这既不能解释扭转角的可变性,也不能解释当 R = 烷基[当 R = $(CH_3)_3Si$ 时,角度是 143.5°][150]时,RO—OR 几乎处于反迫式的事实。(部分正的)氢原子和孤电子对之间的吸引相互作用或许是起作用的因素[147],至少在 H_2O_2 中是这样,但这似乎不能解释所观察到的 $H_2N—NH_2$ 的构象。

除了这里提到的几个有代表性的分子外,更多分子的构象已经被测定,并已制作出有关数据的大量表格[17,120,152]。

10.3 非对映异构体和构象异构体的物理和波谱性质

10.3.1 引言

在涉及非环非对映体的物理和光谱性质这一主题之前,我们必须回顾在第 3 章中关于异构体的讨论。当人们将非对映异构体与非环化合物比较时,实际上是在做构象异构体混合物的比较。正如经常发生的那样,如果实验时标相对于构象变化的时标缓慢时,将无法检测出各个构象异构体,那么这种测量也只能得到所有构象异构体的统计平均值。实际上所有的化学实验都是如此,还有大量其他性质的测量,如蒸气压、沸点、密度、折射率、偶极矩、黏度、旋光度、旋光色散等。但是如果实验时标相对于构象异构体的时标更快,将会检测到各个构象异构体。在 10.1 节和 10.2 节中讨论的许多测量都是这种类型,尤其是微波光谱、IR 光谱、Raman 光谱、UV-可见光谱和 MRES 的测量,但不包括电子衍射。NMR 波谱测量处于边缘;这要取决于观察到的信号的频率分离度和构象异构体交换的准确速率,它们或者涉及个别构象异构体,或者涉及统计平均值。

10.3.2 偶极矩

在4.5.2节中我们已经看到，具有对称点群C_n(包括C_1)、C_s和C_{nv}的分子具有(且经常具有)偶极矩。如果这些化合物是烃类化合物，偶极矩通常较小，但对于那些具有极性取代基(卤素、OR、SR、NR_2等)的分子，偶极矩常常相当大。

偶极矩取决于分子的几何形状。这一现象在有两个(也可能是三个)极性取代基的分子中尤其明显，如1,2-二卤乙烷。从图10.8可明显地看到，XCH_2CH_2X(X=卤素)的反式构象异构体属于C_{2h}点群，因此其偶极矩必为零，而其旁式构象异构体(C_2)的偶极矩却相当大。

有两种得出不同结果的测量偶极矩的主要方法。一种是经典测量方法，它测量介电常数与在溶液中作为浓度函数的密度或折射率。该方法给出总体平均偶极矩μ，以下列方程表示：

$$\mu = \left(\sum_i n_i \mu_i^2\right)^{1/2} \tag{10.1}$$

或对正在研究的特殊情形有

$$\mu = (n_g \mu_g^2 + n_a \mu_a^2)^{1/2} \tag{10.2}$$

式中：n_g和n_a分别是旁式和反式构象异构体的摩尔分数；μ_g和μ_a是它们各自的偶极矩[必须注意：总体平均偶极矩不是个别构象异构体偶极矩的权重平均值，而是被平均化后的个别偶极矩的平方产生的总平均偶极矩的平方。之所以如此，是由于真实的平均化正比于偶极矩平方的极化作用]。另一种方法是通过微波光谱法，该方法产生其光谱正在被观察的各个构象异构体的偶极矩(事实上，只有具有偶极矩的分子才能够获得微波光谱)。

10.3.3 红外光谱

在10.1节和10.2节中所提及的用于构象异构体比例测定的各种技术中，IR和NMR光谱是最实用的。因此，这里要比较详尽地介绍这些技术的使用。

鉴于前面所讨论过的原因，构象上非均匀物质的IR光谱通常显示由各个构象异构体所引起的吸收带。吸收带的强度I与构象异构体的比例成正比[61]；因此对反式(a)和旁式(g)构象异构体而言，有$I_a = \alpha_a c_a l$和$I_g = \alpha_g c_g l$，其中α值是总吸收系数，c是浓度，l是比色皿长度。由此得出平衡常数：

$$K = c_a / c_g = \alpha_g I_a / \alpha_a I_g \tag{10.3}$$

假如(这可能会引起一个问题)吸收带可以明确地被归属于一个或另外的构象异构体，那么比值I_a/I_g就可以从光谱中测量出来。然而，吸收系数的比值α_a/α_g一般是未知的，且经常是不一致的。

为了避免这个困难，比值I_a/I_g应在两个或更多温度下测量。这样根据van't

Hoff 等容线，有

$$\ln(K_{T_2}/K_{T_1}) = (\Delta H^\circ/R)(1/T_1 - 1/T_2) \tag{10.4}$$

式中：ΔH°是两个构象异构体间的焓差；T_1 和 T_2 是两个温度；K_{T_1}和 K_{T_2}是在相应温度下的平衡常数。将方程(10.3)代入(10.4)，得

$$\Delta H^\circ = [RT_1T_2/(T_2 - T_1)][\ln(I_a/I_g)_{T_2} - \ln(I_a/I_g)_{T_1}] \tag{10.5}$$

假定吸收系数 α 不随温度变化。

如果该测量在两个以上的温度下进行，以 $\ln(I_a/I_g)$ 对 $1/T$ 作图；由这样得到的直线斜率得出 $\Delta H^\circ/R$。因此，这种方式的 IR 方法产生的是 ΔH°，而不是 ΔG°。

红外光谱法尤其适用于探寻如—O—H⋯：X、—S—H⋯：X、—N—H⋯：X 等类型的分子内氢键[73]。因此，对于在稀释的 CCl_4 溶液中的乙二醇，除了 3644 cm^{-1}(由游离羟基引起)处的 IR 吸收峰外，还有 3612 cm^{-1}处的峰，这说明不仅存在游离羟基，还存在分子内键合的—O—H⋯O—H，由此可知至少有部分物质以旁式构象存在(图 10.8，X＝OH)[153a]。

分子内氢键合的表现形式不仅可用于构象归属，还可用于构型的归属。例如，内消旋和外消旋 2,3-丁二醇(图 10.25)都表现出分子内氢键合[153b]。然而，为了使两个羟基(图 10.25，**A** 或对映体)达到必要的靠近，内消旋异构体必须采取相对非优势的构象，即两个甲基处于旁式的构象；手性异构体则以构象 **B** 形式存在，在 **B** 中 OH 基团处于旁式，而甲基处于反式。因此，手性异构体中键合与未键合 OH 的比值[该比率通过相应谱带的面积比而测得，尽管不够准确(参阅上文)]高于内消旋异构体的比值也就不足为奇了。此外，在手性异构体中分子内键合和未键合的 OH 之间的差值[3632－3583＝49(cm^{-1})](在波数上)大于内消旋异构体[3633－3591＝42(cm^{-1})]的差值，这说明前者中有更强的氢键。该结果或许可以被解释为(图 10.25)在手性异构体 **B** 中 OH 基团容易转到一起(因此强化了该键)，而在内消旋异构体 **A** 中同样的旋转要求增加(不优势的)甲基重叠。

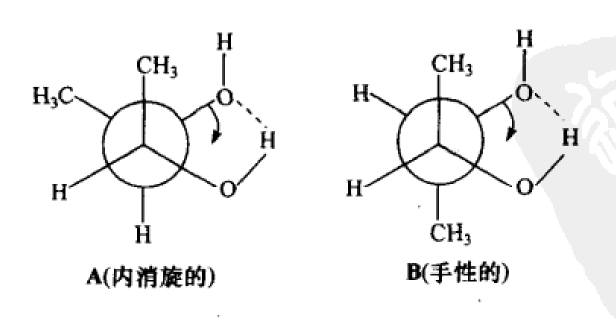


图 10.25 内消旋和外消旋 2,3-丁二醇氢键键合构象

10.3.4 NMR 波谱法

如在 10.3.1 节中所阐述,NMR 光谱测量的时标相对于绕单键旋转的时标不是快就是慢。在室温下,除了有部分双键特征的键,如酰胺中的 OC—N 键(参阅 10.2.1 节)外,围绕单键的旋转,在 NMR 时标上一般说来都很快,因此 NMR 的化学位移像偶合常数一样,是所有构象的平均结果[154]:

$$\delta = \sum_i n_i \delta_i \tag{10.6}$$

和

$$J = \sum_i n_i J_i \tag{10.7}$$

式中:δ 和 J 分别是观察到的化学位移和偶合常数;δ_i 和 J_i 是第 i 种构象异构体的化学位移和偶合常数;n_i 是相应的摩尔分数。然而在低温下,如果旋转是“慢的”(参阅 10.3.1 节),可能会观察到各个构象。在这种情况下,假设信号强度直接正比于核的数目(或者按 10.3.3 节中 IR 的说法,所有消光系数相等;其原因可参阅文献[155,156];有必要比较所研究构象中相应的核),观察温度下的平衡常数可以从信号面积的比值中直接得到。

在含有其他卤素的氟乙烷,如 $CBr_2ClCHBrF$ 中,能垒的确很高,当有四个其他的卤素(和一个氢)时,该能垒在 9～10 kcal/mol(38～42 kJ/mol)范围内,当有五个其他的卤素时甚至更高,该能垒达到 13～15 kcal/mol(54～63 kJ/mol)的范围[157]。因此,在一系列氟代的卤乙烷中有可能进行彻底的构象分析(即估算所有三种旋转构象异构体的比例)[158]。

在缓慢交换(即恰在融合温度下)的情况下,对于适当取代的乙烷的所有三种构象异构体的重要核的化学位移和适当核对的偶合常数都能确定。至少从原则上讲,在融合温度之上,方程(10.6)和(10.7)可用于估算,在 NMR 时标内构象异构体中的互变是快速的温度下的构象组成。然而,这里有两个实际困难。一个是化学位移具有温度依赖性;因此,方程(10.6)不能被安全使用,因为在室温下的有效位移 δ_i 与在低温下实测的位移不同。对位移温度外推法的尝试几乎没有成功的,因为可观察到的各个构象异构体的位移温度范围太小,其上限受到交换和融合现象(参阅 8.4.4 节)的限制,下限受到溶剂的冷冻或过大的黏度、溶质的结晶等等带来的困难。另外,偶合常数几乎与温度无关,因此,方程(10.7)对测定室温时的构象比例应该有用。

表 10.3 给出了融合温度(参阅 8.4.4 节)与两种不同构象异构体分别在 δ = 100 Hz 和 500 Hz 下两组信号的构象异构体间的能垒之间的关联(前者的分离将与在 200MHz 仪器上间隔 0.5 ppm 的两个质子相对应,或者与在同样仪器上间隔 2 ppm 的两个碳核相对应;后者与在 500MHz 仪器上有 1 ppm 间隔的两个质子或

者在同样仪器上有 4 ppm 间隔的两个碳核相对应)。该数据不仅可以严格地应用于两个等比例的构象中,而且还可以作一个近似值在比例相差不大的情形下使用。

表 10.3 融合温度(T_c)与分别由 100 Hz 和 500 Hz 分离的信号能垒($\Delta G^{\ddagger}$)[1)]的关系

T_c/K	$\Delta G^{\ddagger}$			
	$\delta = 100$ Hz		$\delta = 500$ Hz	
	kcal/mol	kJ/mol	kcal/mol	kJ/mol
100	4.6	19.1	4.2	17.8
110	5.0	21.1	4.7	19.6
120	5.5	23.1	5.1	21.5
130	6.0	25.1	5.6	23.4
140	6.5	27.1	6.0	25.2
150	7.0	29.1	6.5	27.1
175	8.2	34.2	7.6	31.9
200	9.4	39.3	8.7	36.7
225	10.6	44.5	9.9	41.5

1) $\Delta G^{\ddagger} = 1.987 T_c(23.76 + \ln T_c/k_c)$ cal/mol,其中 $k_c = 1/2\sqrt{2}\pi\delta$。

大约在 −100℃(约 175 K)的温度下就能够按常规的方法测定,由此观察到由大约 8 kcal/mol(33.5 kJ/mol)的能垒间隔构象信号的融合。然而,由于完全的信号分离和可靠的积分要求恰好在融合温度之下进行,因此,在实际操作中要求的能垒要高一些,或者温度再低一些。有些研究者已经能够把温度降到低于 100 K (−173℃)[159,160],这样便能够在 4.2~5.2 kcal/mol(17.6~21.8 kJ/mol)范围内测量能垒了。

从图 10.26 中描绘出的 Karplus 方程[161][方程(10.8);也参阅文献[162]]可以得到作为扭转角 ω 函数的邻位^{1}H/^{1}H 偶合常数($^3J_{HH}$)。

$$J = A\cos^2\omega - B\cos\omega + C \tag{10.8}$$

由于方程(10.8)中系数以及与非环构象异构体中准确扭转角有关的不确定性,常用一组经验参数来解方程(10.8)。即使这样,J 的可变性仍是个问题:典型的是,$J_{旁式}$在 1.5~5 Hz 之间变化,$J_{反式}$在 10~14 Hz 之间变化。参数 $J_{顺式}$很典型地在 9~9.5 Hz 之间变动,且 $J_{90°}$几乎为 0。在稍后的一篇文章中[163],Karplus 方程以 $J = 7.76\cos^2\omega - 1.10\cos\omega + 1.40$ 的形式给出。由此得出下面的值:$J_{0°} = 8.08$, $J_{60°} = 2.79$, $J_{90°} = 1.40$, $J_{180°} = 10.26$ Hz;对 $J_{0°}$和 $J_{180°}$而言,该值稍微小些。意识到在 H^1—CX—CY—H^2 片段中的偶合常数不仅取决于扭转角,而且取决于其他几个因素[161b]是很重要的,在这些因素中最重要[164]的是 X 和 Y[165,166]的电负性及

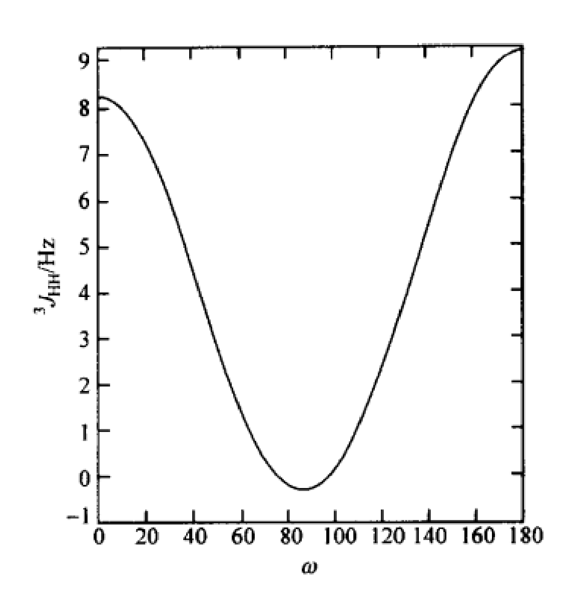


图 10.26　Karplus 关系

Y 和 H^1 与 X 和 H^2[167]之间的扭转角。将这些因素考虑进去，尽管是以引进几个额外的参数为代价，但所建立的一个经验关系式[163][方程(10.9)](也可参阅文献[164])似乎比简单的 Karplus 关系更准确和更适用。

$$J = A\cos^2\omega + B\cos\omega + \sum_i \Delta\chi_i[D + E\cos^2(\zeta_i\omega + F|\Delta\chi_i|)] \quad (10.9)$$

在方程(10.9)中前两项是 Karplus 项；Karplus 方程 (10.8) 中的常数项 C 被认为是 0。参数 χ_i 是第 i 个取代基和氢之间的 Huggin 电负性差[168]，且 ζ_i 是 +1 或 −1：如果 X/H^2 或者 Y/H^1 的扭转角(沿 C—C 键观察)是 +60°，它是 +1；如果该扭转角是 −60°，它是 −1。一般使用的参数是 $A = 13.70, B = -0.73, D = 0.56, E = -2.47$，$F = 16.9°$。如果取代基 X 和 Y 不是单原子而是多原子基团(−U−V)，则需要另外的参数 G。在这种情形中，$\Delta\chi_I = \Delta\chi_i^U - G\sum_j \Delta\chi_j^V$，下角标 j 指与原子 U 相连的所有取代基

(−U−V 中的 V，$-UV_2$ 中的 V+V，U(W)(V) 中的 V+W，等等)

同时 $G = 0.14$。方程(10.9)将从文献中得来的 315 个偶合常数与 0.992 的相关系数及 0.479 Hz[163]的平均平方偏差根联系了起来，它是迄今得到的最好相关[164]。

在对非对映异构体的 ^{13}C 光谱中的化学位移差的估算中，高场位移 γ 效应[169]是尤其发人深省的。然而，应该记住，在室温下的统计平均光谱中，观察到的这个效应取决于样品的构象组成，也就是说，正是构象而非构型指出了光谱差异的本质。总结于表 10.4 的一些文献数据[170~172]将说明这一点。

表 10.4　非对映异构体对的^{13}C NMR 光谱

条目编号	化合物	溶剂	CH_3 1)		CHX 1)		J_{HH}/Hz 2)	
			内消旋	手性	内消旋	手性	内消旋	手性
1	$CH_3CHOHCHOHCH_3$ 3)	CCl_4	17.0	19.4	70.7	72.3		
2	$CH_3CHOHCHOHCH_3$ 3)	DMSO	19.9	19.2	71.6	71.4		
3	$CH_3CH(OAc)CH(OAc)CH_3$ 4)	$CFCl_3$	15.1	16.0	71.0	71.1	3.58	5.08
4	$CH_3CH(OCH_3)CH(OCH_3)CH_3$ 3)	5)	15.3	13.7	80.3	78.9		
5	$CH_3CHClCHClCH_3$ 3)	纯	21.9	19.8	61.3	60.2	7.39	3.45
6	$CH_3CHBrCHBrCH_3$ 3)	纯	25.2	20.5	53.7	52.1	8.81	3.11
7	$HO_2CCH(CH_3)CH(CH_3)CO_2H$ 4)	CH_3OH	15.6	13.9	43.8	42.8		
8	$NaO_2CCH(CH_3)CH(CH_3)CO_2Na$ 4)	D_2O	18.0	14.5	48.5	46.4		
9	$CH_3CHClCH_2CHClCH_3$ 6)	纯	24.7	25.5	54.5	55.6		
10	$CH_3CHBrCH_2CHBrCH_3$ 7)	$CDCl_3$	25.4	26.4	46.8	49.4		

1) 化学位移以 ppm 表示，TMS 为基准物。
2) 质子(CHX—CHX) 偶合常数[173]。
3) 参阅文献[171]。
4) 参阅文献[172]。
5) 溶剂 $CH_3CHOHCH(OCH_3)CH_3$。
6) 参阅文献[174]。
7) 参阅文献[175]。

在大部分 $CH_3CHXCHXCH_3$ 类型的分子中，手性异构体的甲基位移出现在内消旋异构体甲基的高场，其原因[170]清楚地展示在图 10.27 中。内消旋异构体中构象 **A** 占优势，而在手性异构体中则含有大量的构象异构体 **D**，在 **D** 中有一个屏蔽的 CH_3/CH_3 旁式相互作用。在四氯化碳中，化合物 $CH_3CHOHCHOHCH_3$ 给出了一个似乎合理的例外：如前文提及的，氢键有利于 OH/OH 旁式构象异构体存在：**B**～**C** 为内消旋异构体构象，**E** 或 **F** 为手性异构体构象。因为 **B** 与 **C** 甚至 **F**(不包括 **E**)具有 CH_3/CH_3 旁式相互作用，这样便解释了在内消旋异构体中高场的甲基位移。另一种似乎合理的解释是，在 DMSO 中分子内氢键合遭到破坏，正常的次序(内消旋的手性高场)得到恢复。在表 10.4 中仅有的另一个例外是乙二醇二乙酯，这个化合物明显地是由在 10.2.1 节中讨论过的 FCH_2CH_2F 类型的吸引旁式效应所支配，手性异构体中较大的偶合常数也证实了这一点，这表明手性异构体的构象异构体 **F** 比内消旋异构体的构象异构体 **A** 占的比例更大。图 10.28 表明，在 $CH_3CHClCH_2CHClCH_3$ 中，在内消旋异构体 **B** 中比在手性异构体(优势构象 **A**)中有更大的旁式相互作用；因此，在二氯和二溴化合物中内消旋异构体内的甲基有更大的屏蔽作用。

图 10.27　内消旋和手性 2,3-二卤丁烷的构象异构体

图 10.28　$CH_3CHClCH_2CHClCH_3$ 的重要构象

10.4　构象与反应活性：Winstein-Holness 方程和 Curtin-Hammett 原理

从实际的角度出发，虽然，对一个特定的反应人们或许想将注意力放在构型异构体的不同反应性上，但最根本的却是构象可变体系反应性与构象的关系。在这些体系中反应性与产物组分的空间和立体电子因素主要取决于构象因素，与之相比，(刚性的)烯烃(第 9 章)的反应性和产物构成直接与构型有关。

由于许多基本的化学反应，如消除、加成或取代的立体化学问题，在绝大多数的基础课本中，以及从某种程度上说，在本书的其他地方均已涉及，因此，我们这里将不做详细论述。然而，我们必须面对这样一个事实，即反应速率和反应产物可能取决于原料的构象组成以及优势过渡态的构象。反应速率对构象组成的依赖性主要由 Winstein-Holness 方程[176~179]最简捷地表述出来，而产物组成的相关依赖性则通过 Curtin-Hammett 原理得到控制[178~180]。

Winstein-Holness 方程和 Curtin-Hammett 原理都与式(10.10)中所示的动力学图示有关。

$$\mathbf{C} \xleftarrow{k_C} \mathbf{A} \underset{k_B}{\overset{k_A}{\rightleftharpoons}} \mathbf{B} \xrightarrow{k_D} \mathbf{D} \tag{10.10}$$

尽管此图示是普遍的而且已经被处理过[178]，Curtin-Hammett 原理和 Winstein-Holness 方程适用于 **A** 与 **B** 达到快速平衡的情形(即 k_A，$k_B \gg k_C$，k_D)，如当 **A** 与 **B** 是互变异构体或构象异构体时；正是这后一种情况，我们将涉及下面的问题。产物 **C** 与 **D** 可以是不同的物质，或是同种物质的不同构象异构体，或者(在极少数情况下)它们甚至完全相同。对于 **C** 和 **D** 是不同物质情形的能量图示于图 10.29。对于普遍的动力学处理，必须区分三种情形[178]。

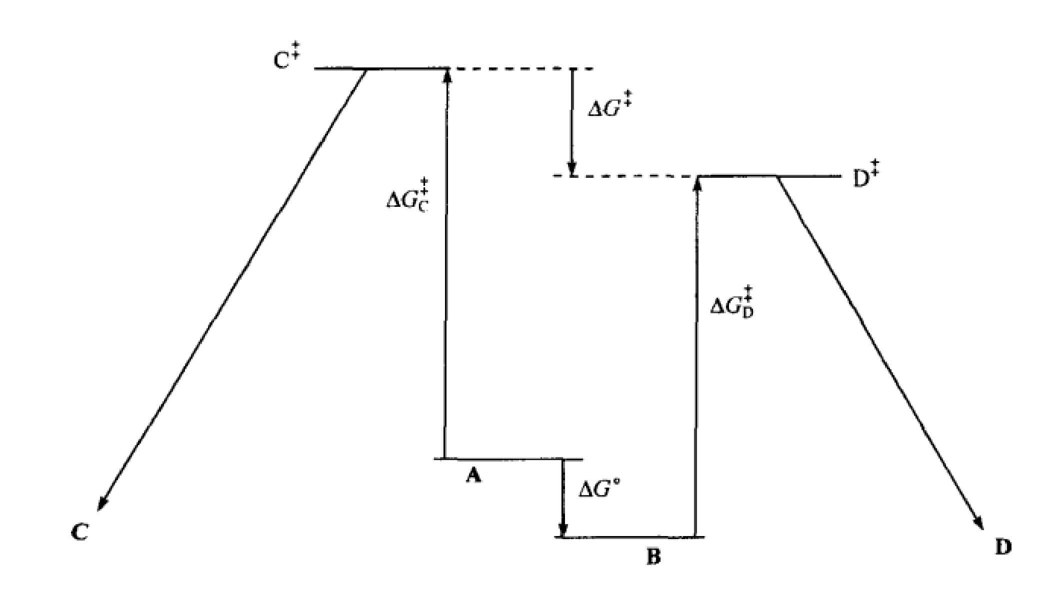


图 10.29　Winstein-Holness 和 Curtin-Hammett 动力学能量图

情形 1：k_A，$k_B \gg k_C$，k_D(事实上，当 k_A、k_B 至少是 k_C、k_D 中较大的一个的 10 倍时，可以认为此条件得到了满足，同时须假设 **A-B** 平衡不是严重偏向某一边，也就是说 k_A 与 k_B 在同一数量级)。在构象平衡 A$\rightleftharpoons$B 的情形下将贯穿于反应的始终：[**B**]/[**A**] = $K = k_A/k_B$。Winstein-Holness 方程和 Curtin-Hammett 原理(参阅下文)都适用于，且仅适用于这种情形。

情形 2：k_C，$k_D \gg k_A$，k_B。在这种情形下，**A/B** 的比率在反应过程中不变，而且产物比率 **C/D** 将仅仅反映构象异构体 **A/B** 的比率，由于 **A**$\rightleftharpoons$**B** 的互变被终止，所以这种情形被称之为“动力学猝灭”的一种；也就是说，在它们的平衡浓度时，反应将 **A** 与 **B** 猝灭了。

情形 3：k_C、k_D 与 k_A、k_B 有同样的数量级，在这种情形中，反应过程不再保持平衡，且必须使用一种比下面给出的更普遍的动力学方法[181]；通常形式的 Winstein-Holness 方程和 Curtin-Hammett 原理不再适用。

现在我们来推导适合上面第一种情形的 Winstein-Holness 方程。它涉及在方

程(10.10)中所示类型的平衡体系反应的总经验速率。如果这个研究中的反应是一级或假一级的,我们将写出总速率为

$$速率 = \frac{d[\mathbf{A}+\mathbf{B}]}{dt} = k_{WH}[\mathbf{A}+\mathbf{B}] \tag{10.11}$$

式中:[**A**+**B**]是底物的化学计量浓度;k_{WH}(Winstein-Holness 速率常数)是实验中得到的速率常数(我们也可以认为 **A** 与 **B** 是同一个物质的两种构象异构体;后面我们将会看到,不必局限在两种反应的构象上)。但是,从方程(10.10)可以得到

$$速率 = \frac{d[\mathbf{A}]}{dt} + \frac{d[\mathbf{B}]}{dt} = k_{\mathbf{C}}[\mathbf{A}] + k_{\mathbf{D}}[\mathbf{B}] \tag{10.12}$$

和

$$[\mathbf{B}]/[\mathbf{A}] = K \tag{10.13}$$

合并方程(10.11)与方程(10.12),并且用方程(10.13)中的 $K[\mathbf{A}]$代替[**B**],得到

$$k_{\mathbf{C}}[\mathbf{A}] + k_{\mathbf{D}}K[\mathbf{A}] = k_{WH}([\mathbf{A}] + K[\mathbf{A}])$$

或同除以[**A**],得

$$k_{\mathbf{C}} + k_{\mathbf{D}}K = k_{WH}(1+K)$$

因此有

$$k_{WH} = (k_{\mathbf{C}} + k_{\mathbf{D}}K)/(1+K) \tag{10.14}$$

方程(10.14)是由 Eliel 及其合作者共同推导出的 Winstein-Holness 方程[177],它将观察速率常数(k_{WH})与构象异构体 **A** 和 **B** 反应时的各自的速率常数($k_{\mathbf{C}}$、$k_{\mathbf{D}}$),以及它们的平衡常数 K 联系了起来。为将方程(10.14)转换成 Winstein 和 Holness[176]的最初形式,我们设 $K = n_{\mathbf{B}}/n_{\mathbf{A}}$,这里 $n_{\mathbf{A}}$ 与 $n_{\mathbf{B}}$ 是在 **A** 与 **B** 平衡时的摩尔分数,忽略其他组分($n_{\mathbf{A}} + n_{\mathbf{B}} = 1$)。这样:

$$k_{WH} = (k_{\mathbf{C}} + n_{\mathbf{B}}k_{\mathbf{D}}/n_{\mathbf{A}})/(1 + n_{\mathbf{B}}/n_{\mathbf{A}})$$

方程右边分子和分母同乘以 $n_{\mathbf{A}}$,得

$$k_{WH} = (n_{\mathbf{A}}k_{\mathbf{C}} + n_{\mathbf{B}}k_{\mathbf{D}})/(n_{\mathbf{A}} + n_{\mathbf{B}})$$

由于 $n_{\mathbf{A}} + n_{\mathbf{B}} = 1$,因此

$$k_{WH} = n_{\mathbf{A}}k_{\mathbf{C}} + n_{\mathbf{B}}k_{\mathbf{D}} \tag{10.15}$$

方程(10.15)表明,观察到的速率常数是各个构象异构体(或其他快速互变的异构体)反应时的速率常数的平均值,由各自的摩尔分数加权而得。然而,只有当 **A** 与 **B** 的互变速率比它们转化成 **C** 与 **D** 的速率更快时,也就是说,**A** 与 **B** 的平衡贯穿于反应的始终时,此方程才成立。

方程(10.15)可被推广为适合具有任何数目有贡献的构象时的情形:

$$k_{WH} = \sum_i n_i k_i \tag{10.16}$$

式中:n_i 是第 i 种构象异构体的比例(摩尔分数);k_i 是它转化为一种或多种产物

的速率常数。换句话说,在快速构象互变情形中,对构象非均匀体系观察到的速率常数而言,它是所有有贡献构象异构体(各自摩尔分数的权重)的各个速率常数的权重平均。这个结果从我们早期讨论过的焓、极化度、化学位移、偶合常数等的平均化已经熟知。

作为 Winstein-Holness 动力学的一个实例,我们将考虑内消旋和手性 2,3-二溴丁烷用碘离子的脱溴作用[182]。这些反应有相当高的立体选择性(见 336 页),内消旋的二溴化物主要生成反-2-丁烯(96%),而手性二溴化物主要生成顺-2-丁烯(91%)[183]。这些反应已经根据 E2 机理得以解释,为了达到最大的反应活性,反应物中将被消去的基团必须处于反迫(图 10.30)。对于图 10.27,这意味着内消旋二溴化物以构象 **A** 的形式存在,而手性二溴化物则以构象 **D** 的形式存在。如果 **A** 与 **D** 在碘催化下的脱溴反应的内禀反应速率是相等的(这并不是必然的),且如果假定其他的构象没有发生消除,对内消旋异构体[参考方程(10.16)]而言,可得

$$k_{内消旋} = n_{\mathbf{A}} k_{反式}$$

对外消旋异构体有

$$k_{外消旋} = n_{\mathbf{D}} k_{反式}$$

假设构象异构体 **B**、**C**、**E** 和 **F** 的 $k_{旁式} = 0$,$k_{内消旋}$ 和 $k_{外消旋}$ 是观察的反应速率(k_{WH}),$k_{反式}$ 是反迫溴原子的内禀反应速率。由此可以得出,$k_{内消旋}/k_{外消旋} = n_{\mathbf{A}}/n_{\mathbf{D}}$,一个在 1.3~1.6 范围内的比值。在 59.7°时,实验测得的比值是 1.93,考虑到某些假设的不确定性,该值还算是合理一致的(对卤素消除的更详细处理,参阅文献[184])。

图 10.30 KI 催化下的 $CH_3CHBrCHBrCH_3$ 消除反应

也可参见图 10.27

Winstein-Holness 方程的其他应用与实例将在第 11 章讨论。鉴于这个方程与反应速率有关,在概念上相关的 Curtin-Hammett 原理[178,180]涉及由两种反应物衍

生而来的反应产物，这里 $k_A, k_B \gg k_C, k_D$；也就是说 **A** 与 **B**[方程(10.10)]在反应中始终保持平衡。让我们再回到方程(10.10)和图 10.29(动力学)，但这次我们关注的是产物比率 **D/C**。这个比率将如何依赖于 k_A 与 k_B(或平衡常数 $K = k_A/k_B$)？这个比率又是怎样依赖于速率常数 k_C 与 k_D 的？根据能量图，这些问题与基态的能量差 $\Delta G°$、活化能 $\Delta G_C^\ddagger$ 和 $\Delta G_D^\ddagger$ 以及过渡态的能量差 $\Delta G^\ddagger$ 的作用有关。

在 Curtin-Hammett 原理的推导中，我们再次假设上面第一种情形；也就是说，$k_A, k_B \gg k_C, k_D$。在这种情况下平衡被保持，即$[\mathbf{B}]/[\mathbf{A}] = K$[方程(10.10)]，$d\mathbf{C}/dt = k_C[\mathbf{A}]$，$d\mathbf{D}/dt = k_D[\mathbf{B}]$，如前所述，该反应被认为是一级或假一级的。由此推出：$d\mathbf{D}/d\mathbf{C} = k_D[\mathbf{B}]/k_C[\mathbf{A}] = (k_D/k_C)([\mathbf{B}]/[\mathbf{A}]) = k_D K/k_C$，并由于所做的假设，右边是常数，积分得：

$$[\mathbf{D}]/[\mathbf{C}] = k_D K/k_C \qquad (10.17)$$

方程给出在反应结束(或任何反应中间点)时的产物比率，这里假设 **C** 与 **D** 的初始浓度是零。

$[\mathbf{D}]/[\mathbf{C}]$ 在反应过程中的确是恒定的，这是 Curtin-Hammett 假设的实验证据。

> 涉及二级反应，即 $\mathbf{C} \leftarrow \mathbf{R} + \mathbf{A} \rightleftharpoons \mathbf{B} + \mathbf{R} \rightarrow \mathbf{D}$(**R** = 第二种试剂)的 Curtin-Hammett 和 Winstein-Holness 动力学处理参阅文献[189]。

方程(10.17)表明，如果人们知道起作用的构象异构体各自的速率常数 k_C 与 k_D(如模型研究)，以及构象异构体间的平衡常数 K，就能够计算产物的比率。反之，如果我们测出了产物比率 **D/C**，同时又知道 K，就可以计算出速率常数的比率 k_D/k_C。

Curtin-Hammett 动力学(对一个环状底物)的应用是，在丙酮中用过氧化氢对 *N*-甲基-4-叔-丁基哌啶进行 *N*-氧化过程中速率常数 k_C 与 k_D 比值的测定[185](图 10.31)。产物比率 **D/C** 是 95:5，对直立的 *N*-氧化物 **D** 是有利的。通过动力学猝灭[186]，发现平伏与直立 *N*-甲基化合物(**B/A**)的比值大约是 60。

平衡常数 K 的测定对于它本身也是有意义的，由于它涉及不常见的动力学情形 2(第 370 页)，在这种情形中，构象 **A** 和 **B** 与强酸的反应速率比 **A** 与 **B** 的平衡速率快得多，在室温下，从哌啶的氮翻转能垒[6.1 kcal/mol(25.5 kJ/mol)][159]估算出后者大约为 $10^8 s^{-1}$，而假定受扩散控制的质子化速率大约为 $10^{10} s^{-1}$。在结果不受混合控制[187]影响的情况下，通过用酸进行的 *N*-甲基-4-叔-丁基哌啶(图 10.31，**A** 和 **B**)的动力学猝灭，测得[186] **A** 与 **B** 间构象的能差为 2.4～3.15 kcal/mol(10.1～13.2 kJ/mol)，它依赖于溶剂和相态。较低的数值与具有最大氢键键合的溶剂氯仿有关，我们已经采用了一个相似值应用于水化丙酮，因此 $K \approx 60$。

C → A ⇌ B → D（H_2O_2, k_C; k; H_2O_2, k_D）

图 10.31 N-甲基-4-叔-丁基哌啶的氮氧化

用方程(10.17)，并且假定是假一级动力学（因为 H_2O_2 是大量过量的）得到 $95:5=60k_D/k_C$ 或 $k_D/k_C=0.3$。这个结果是合理的，因为更拥挤的直立位置的 N-氧化比平伏氧化更慢。

现在回到 Curtin-Hammett 原理的推导上，我们注意到根据如图 10.29 所示自由能与活化自由能参数，方程(10.17)可被扩展为，

$$K=[\mathbf{B}]/[\mathbf{A}]=e^{-\Delta G^{\circ}/RT}$$

$$k_{\mathbf{C}}=e^{-\Delta G_{\mathbf{C}}^{\ddagger}/RT}$$

$$k_{\mathbf{D}}=e^{-\Delta G_{\mathbf{D}}^{\ddagger}/RT}$$

代入方程(10.17)

$$[\mathbf{D}]/[\mathbf{C}]=e^{-\Delta G^{\circ}/RT}\times e^{-\Delta G_{\mathbf{D}}^{\ddagger}/RT}/e^{-\Delta G_{\mathbf{C}}^{\ddagger}/RT}$$

或

$$[\mathbf{D}]/[\mathbf{C}]=e^{(-\Delta G^{\circ}+\Delta G_{\mathbf{C}}^{\ddagger}-\Delta G_{\mathbf{D}}^{\ddagger})/RT}$$

但是，从图 10.29 可知，$-\Delta G^{\circ}+\Delta G_{\mathbf{C}}^{\ddagger}-\Delta G_{\mathbf{D}}^{\ddagger}=-\Delta G^{\ddagger}$，$\Delta G^{\ddagger}$ 为两种产物形成的活化能差值。

由此得出

$$[\mathbf{D}]/[\mathbf{C}]=e^{-\Delta G^{\ddagger}/RT} \tag{10.18}$$

（应该注明在图 10.29 中的 ΔG°和 $\Delta G^{\ddagger}$ 是向下指的矢量；也就是说，ΔG°和 $\Delta G^{\ddagger}$ 是负的。相应的向上指的矢量 $\Delta G_{\mathbf{C}}^{\ddagger}$和 $\Delta G_{\mathbf{D}}^{\ddagger}$是正的，$-\Delta G^{\ddagger}$ 和 $-\Delta G^{\ddagger}$ 也是正的）。

方程(10.18)似乎意味着产物比值仅取决于过渡态的自由能差，本质上与基态的能差无关。Curtin[180]将 Curtin-Hammett 原理以近似的形式表述为（也可参阅文献[188a]）“假如反应速率低于构象互变速率，两个相关构象异构体形成的产物的相对量与构象异构体的相对比例完全无关，仅与过渡态自由能差有关”。这个原理许多年来一直以这种方式来解释，并且主要用于提醒不能依据基态构象平衡常数 K 来解释产物的比值（$[\mathbf{D}]/[\mathbf{C}]$）。然而，这种解释不能准确地量化，因为过渡态（$\Delta G^{\ddagger}$）能级的差值本身就不是一个实验上的可测值。这个原理的重新叙述（参阅文献[188b]）则更令人满意：“Curtin-Hammett 原理表明，在一个一种构象异构体产生一种产物，而另一种构象异构体产生另一种产物的化学反应中（假如这两种

构象异构体的互变速率快于产物的形成速率,而产物间不能相互转化),产物的组成不是完全地取决于底物中构象异构体的相对比例;它是由典型的过渡态的标准 Gibbs 自由能差控制的。产物组成与构象的相对浓度有关,这也是事实,也就是说,与构象的平衡常数,以及反应中各自的速率常数有关;然而,这些参数通常是未知的。"

阐明这个原理的另外一种方式是:在 Curtin-Hammett 条件下(构象异构体平衡速率大于产物形成速率),产物的比率不仅必须要考虑到原料构象异构体的平衡常数,而且要考虑到它们各自的反应速率;三个相应的自由能项($\Delta G°$、$\Delta G^{\ddagger}_{\mathbf{C}}$和$\Delta G^{\ddagger}_{\mathbf{D}}$)的总和用过渡态活化能差来表示($\Delta G^{\ddagger}$),此值与产物的比率直接相关。

对图 10.29 中的图示进行彻底的分析,使人们得到一种更深层的见解,并清楚地认识到[178]:要取得关于体系动力学性质最大量的信息,不仅要考虑产物的比率 **C/D**,还应考虑平衡常数 K 和各自的速率常数 $k_{\mathbf{C}}$ 与 $k_{\mathbf{D}}$。事实上,$k_{\mathbf{C}}$ 和 $k_{\mathbf{D}}$ 可以用方程(10.19)和方程(10.20)表示,它们是当设 $P = [\mathbf{D}]/[\mathbf{C}]$时,由方程(10.14)和(10.17)推导出来的。包含在图 10.31 中的处理方式恰好等于此。

$$k_{\mathbf{C}} = k_{\mathrm{WH}}[(K+1)/(P+1)] \tag{10.19}$$

$$k_{\mathbf{D}} = k_{\mathrm{WH}}[(K+1)/K][P/(P+1)] \tag{10.20}$$

另一个例子[189]示于图 10.32。在这个例子中又测定了总速率常数 k_{WH},因此便知道 **D/C** $= P$,通过与 Winstein-Holness 和 Curtin-Hammett 动力学图解结合,能分别测定 K、$k_{\mathbf{C}}$ 与 $k_{\mathbf{D}}$。

正在研究的反应是 1-甲基-2-芳基吡咯烷的季铵化(图 10.32),在此反应中 2-芳基基团是苯基或邻位取代的苯基,其上的取代基是 CH_3、Et、*i*-Pr 或 *t*-Bu。(未标记的)底物经$^{13}CH_3I$ 甲基化,同位素非对映异构体的产物比值(**D/C**)通过 ^{13}C NMR波谱法测定。总速率常数 k_{WH}通过甲基化(季铵盐)产物形成过程中的电导滴定法来测定,平衡常数 K 通过初始胺(**A**、**B**)的酸猝灭来测定,同时通过 NMR 波谱法来分析铵盐形成的产物比值。结果总结于表 10.5。

图 10.32 *N*-甲基-2-芳基吡咯的季铵化作用

$k_{顺式} = k_{\mathbf{D}}$;$k_{反式} = k_{\mathbf{C}}$;圆点表示^{13}C

表 10.5　用^{13}C 甲基碘化物[1)]对 1-甲基-2-芳基吡咯[2)]季铵化的实验数据和计算的速率常数

邻位取代基 R	D/C[3)]	k_{WH}[3)] $\times 10^4$	K[3)]	$k_{顺式}$[4)] $\times 10^4$	$k_{反式}$[4)] $\times 10^3$
H	1.7	30.6	17	20	20
CH_3	1.4	7.61	>30	4.6	9.8
C_2H_5	1.3	6.17	>30	3.6	8.0
$(CH_3)_2CH$	1.3	5.32	>30	3.0	6.9
$(CH_3)_3C$	0.28	1.25	>40	0.28	4.0

1) 文献[189]。

2) 参见图 10.32。

3) 实验测定。

4) $k_{顺式}=k_D$;$k_{反式}=k_C$。从方程(10.17)得到 $k_D/k_C=[D]/K[C]$;知道这个比值就可以从方程(10.14)计算出 k_C 与 k_D。

从这样一个完全的动力学分析得出下列有趣的研究结果:①$k_{反式}$大约是$k_{顺式}$的 10～20 倍。芳基明显地阻碍了从它所占据的吡咯环一侧的靠近。当引入一个比叔-丁基小的邻位芳基时,比值 $k_{反式}/k_{顺式}$大约从 10 增加到 20;2 的因子可能表明,环使得邻位芳基远离甲基靠近的位置(由于未取代的芳环有沿着芳基-吡咯键的二重对称轴,所以它有 2 倍于取代芳环的优势定向)。带有叔-丁基的邻位芳基的比值增加到大约 15,因此更进一步的阻碍明显地起作用。②当邻位取代基体积增大时,$K=[\mathbf{B}]/[\mathbf{A}]$增加(虽然幅度不大)。这是合理的,基团越大,被定位到 N-甲基取代基的顺式就越难。取代芳基与未取代的比值比 2 大不了多少,或许是出于与刚才讨论过的原因相似。③产物的比值在前四种化合物中几乎保持恒定(表 10.5,译者注);但是对于有叔-丁基取代的化合物,由于有 6 的因子,它发生了变化。在季铵化反应中经常可以观察到这种类型的恒定性,根据方程(10.17),它反映了一个补偿因子:随着 2-取代基的变大,在表达式$[\mathbf{D}]/[\mathbf{C}]=k_{顺式}K/k_{反式}$中的 K 变得更大,而 $k_{顺式}/k_{反式}$变得更小。

在第 11 章中我们将再次讨论有关 Winstein-Holness 方程更多的例子。

参 考 文 献

[1] Bischoff, C. A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23*, 623; *ibid.* **1891**, *24*, 1085. See also Bykov, G. V. "The Conceptual Premises of Conformational Analysis in the Work of C. A. Bischoff," in Ramsey, O. B., ed., *van't Hoff-Le Bel Centennial*, American Chemical Society Symposium Series 12, American Chemical Society, Washington, DC, 1975, p. 114.

[2] Hermans, P. H *Z. Phys. Chem.* **1924**, *113*, 337.

[3] Weissberger, A. and Sängewald, R. *Z. Phys. Chem.* **1930**, *B9*, 133.

[4] Wolf, K. L. *Trans. Faraday Soc.* **1930**, *26*, 315.

[5] Mizushima, S.-I. *Structure of Molecules and Internal Rotation*, Academic Press, New York, 1954.

[6] Eliel, E. L., Allinger, N. L., Angyal, S. J., and Morrison, G. A. *Conformational Analysis*, Interscience-Wiley, New York, 1965; reprinted by American Chemical Society, Washington, DC, 1981.
[7] Long, D. A. *J. Mol. Struct.* **1985**, *126*.
[8] Kemp, J. D. and Pitzer, K. S. *J. Chem. Phys.* **1936**, *4*, 749.
[9] Pitzer, K. S. *Discuss. Faraday Soc.* **1951**, *10*, 66.
[10] Weiss, S. and Leroi, G. E. *J. Chem. Phys.* **1968**, *48*, 962.
[11] Fantoni, R., van Helroot, K., Knippers, W., and Reuss, J. *J. Chem. Phys.* **1986**, *110*, 1.
[12] Pitzer, R. M. *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 307; Goodman, L., Porphristic, V., and Weinhold, F. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 983.
[13] Sovers, O. J., Kern, C. W., Pitzer, R. M., and Karplus, M. *J. Chem. Phys.* **1968**, *49*, 2592.
[14] Bader, R. F. W., Cheeseman, J. R., Laidig, K. E., Wiberg, K. B., and Breneman, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6530.
[15] Luke, B. T., Pople, J. A., Krogh-Jesperson, M. B., Apeloig, Y., Chandrasekhar, J., and Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 260.
[16] Császár, A. G., Allen, W, D., and Schaefer, H. F. *J. Chem. Phys.* **1998**, *108*, 9751.
[17] Lowe, J. P. *Prog. Phys. Org.* **1968**, *6*, 1.
[18] Owen, N, L. "Studies of Internal Rotation by Microwave Spectroscopy," in Orville-Thomas, W., ed., *Internal Rotation in Molecules*, Wiley, New York, 1974, p. 157.
[19] Wiberg, K. B. and Murcko, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8029.
[20] Allinger, N. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 3443.
[21] Reisse, J. "Quantitative Conformational Analysis of Cyclohexane Systems," in Chiordoglu, G., ed., *Conformational Analysis*, Academic Press, New York, 1971, p. 219.
[22] Bradford, W. F., Fitzwater, S., and Bartell, L. S. *J. Mol. Struct.* **1977**, *38*, 85; Heenan, R. K. and Bartell, L. S. *J. Chem. Phys.* **1983**, *78*, 1270.
[23] Compton, D. A. C., Montero, S., and Murphy, W. F. *J. Phys. Chem.* **1980**, *84*, 3587.
[24] Stidham, H. D. and Dung, J. R. *Spectrochim. Acta* **1986**, *42A*, 105.
[25] Allinger, N. L., Grew, R. S., Yates, B. F., and Schaefer, H. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 114.
[26] Bartell, L. F. and Kohl, D. A. *J. Chem. Phys.* **1963**, *39*, 3097.
[27] Pitzer, K. S. *Chem. Rev.* **1940**, *27*, 39.
[28] Buschweller, C. H., Whalon, M. R., and Laurenzi, B. J. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2945.
[29] Verma, A. L., Murphy, W. F., and Bernstein, H. J. *J. Chem. Phys.* **1974**, *60*, 1540.
[30] Bartell, L. F. and Boates, T. L. *J. Mol. Struct.* **1976**, *32*, 379.
[31] Lunazzi, L., Macciantelli, D., Bernardi, F., and Ingold, K. U. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4573.
[32] Boyd, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5353.
[33] Hounshell, W. D., Dougherty, D. A., and Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3149.
[34] Rüchardt, C. and Beckhaus, H.-D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 429.
[35] Eliel, E. L. *J. Mol. Struct.* **1985**, *126*, 385.
[36] Ōsawa, E., Shirahama, H., and Matsumoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4824.
[37] Anderson, J. E. "Conformational Analysis of Acyclic and Alicyclic Saturated Hydrocarbons," in Patai, S.

and Rappoport, Z., eds., *The Chemistry of Alkanes and Cycloalkanes*, Wiley, New York, 1992, p. 95.

[38] Berg, U. and Sandström, J. *Adv. Phys. Org. Chem.* **1989**, *25*, 1.

[39] Morino, Y. *J. Mol. Struct.* **1985**, *126*, 1.

[40] Mizushima, S., Morino, Y., and Higasi, K. *Sci. Pap. Inst. Phys. Chem. Res. Tokyo* **1934**, *25*, 159; see also ref. 5.

[41] Neu, J. T. and Gwinn, W. D. *J. Chem. Phys.* **1950**, *18*, 1642.

[42] Bose, P. K., Henderson, D. O., Ewig, C. S., and Polavarapu, P. L. *J. Phys. Chem.* **1989**, *93*, 5070.

[43] Eliel, E. L. and Wilen, S. H. *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley, New York, 1994, Chap. 10.

[44] Dosěn-Mićović, L., Jeremić, D., and Allinger, N. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1723.

[45] Seki, W. and Choi, P. K. *Seisan Kenkyu* **1982**, *34*, 437; *Chem. Abstr.* **1983**, *98*, 125043w.

[46] Hammarström, L.-G., Liljefors, T., and Gasteiger, J. *J. Comp. Chem.* **1988**, *9*, 424.

[47] Abraham, R. J. and Brettschneider, E. "Medium Effects on Rotational and Conformational Equilibria," in Orville-Thomas, W. J., ed., *Internal Rotation in Molecules*, Wiley, New York, 1976, p. 481.

[48] Dosěn-Mićović, L. and Zigman, V. *J. Chem. Soc. Perkin* 2 **1985**, 625.

[49] Gordon, A. J. and Ford, R. A. *The Chemist's Companion*, Wiley, New York, 1972, p. 4.

[50] Takagi, K., Choi, P.-K., and Seki, W. *J. Chem. Phys.* **1983**, *79*, 964. Tanabe, K., Hiraishi, J., and Tamura, T. *J. Mol. Struct.* **1976**, *33*, 19.

[51] Abraham, R. J. and Kemp, R. H. *J. Chem. Soc. B* **1971**, 1240.

[52] Radom L., Latham, W. A., Hehre, W. J., and Pople, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 693.

[53] Durig, J. R., Liu, J., Little, T. S., and Kalasinsky, V. F. *J. Phys. Chem.* **1992**, *96*, 8224.

[54] Bartell, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3279.

[55] Allinger, N. L. and Chang, S. H. M. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 1561.

[56] Takeo, H., Matsumura, C., and Morino, Y. *J. Chem. Phys.* **1986**, *84*, 4205.

[57] Wolfe, S. *Acc. Chem. Res.* **1972**, *5*, 102.

[58] Wiberg, K. B., Murcko, M. A., Laidig, K. E., and MacDougall, P. J. *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 9656.

[59] Harris, W. C., Holtzclaw, J. R., and Kalasinsky, V. F. *J. Chem, Phys.* **1977**, *67*, 3330.

[60] Felder, P. and Günthard, H. H. *Chem. Phys.* **1984**, *85*, 1.

[61] Park, P. J. D., Pethrick, R. A., and Thomas, B. N. "Infrared and Raman Band Intensities and Conformational Change," in Orville-Thomas, W. J., ed., *Internal Rotation in Molecules*, Wiley, New York, 1974, p. 57.

[62] Matsuura, H., Miyauchi, N., Murata, H., and Sakakibara, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, *52*, 344.

[63] Abe, A. and Mark, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6468,

[64] Eliel, E. L. (a) *Kem. Tidskr.* **1969**, *81*, 6/7, 22; (b) *Acc. Chem. Res.* **1970**, *3*, 1; (c) *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1972**, *11*, 739.

[65] Meyer, A. Y. *J. Mol. Struct.* **1983**, *94*, 95.

[66] Durig, J. R., Godbey, S. E., and Sullivan, J. F. *J. Chem. Phys.* **1984**, *80*, 5983.

[67] Yamanouchi, K., Sugi, M., Takeo, H., Matsumura, C., and Kuchitsu, K. *J. Phys. Chem.* **1984**,

88, 2315.

[68] Szasz, G. J. *J. Chem. Phys.* **1955**, *23*, 2449.

[69] Terui, Y., Ueyama, M., Satoh S., and Tori, K. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 1465.

[70] Birdsall, N. J. M., Partington, P., Datta, N., Mondal, P., and Pauling, P. J. *J. Chem. Soc. Perkin 2* **1980**, 1415.

[71] Snyder, E. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1165.

[72] van Duin, M., Baas, J. M. A., and van de Graaf, B. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1298.

[73] Tichý, M. "The Determination of Intramolecular Hydrogen Bonding by Infrared Spectroscopy and Its Applications in Stereochemistry," in Raphael, R. A., Taylor, E. C., and Wynberg, H., eds., *Advances in Organic Chemistry, Methods and Results*, Vol. 5, Wiley, New York, 1965, p. 115.

[74] Astrup, E. E. (a) *Acta Chem. Scand.* **1971**, *25*, 1994: (b) *ibid.* **1973**, *27*, 3271.

[75] Miyasaka, T., Kinai Y., and Imamura, Y. *Makromol. Chem.* **1981**, *182*, 3533.

[76] Abe, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6477.

[77] Jeffrey, G. A., Pople, J. A., Binkley, J. S., and Vishveshwara, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 373.

[78] Abe, A., Inomata, K., Tanisawa, E., and Ando, I. *J. Mol. Struct.* **1990**, *238*, 315.

[79] Tvaroska, I. and Bleha, T. *Coll. Czech. Chem. Commun.* **1980**, *45*, 1883.

[80] Kirby, A. J. *The Anomeric Effect and Related Stereoelectronic Effects at Oxygen*, Springer, New York, 1983.

[81] Juaristi, E., and Cuevas, G. *The Anomeric Effect*, CRC Press, Boca Raton, FL, 1995.

[82] Graczyk, P. P. and Mikolajczyk, M. *Top. Stereochem.* **1994**, *21*, 159.

[83] Lemieux, R. U. *Pure Appl. Chem.* **1971**, *25*, 527.

[84] Epiotis, N. D., Yates, R. L., Larson, J. R., Kirmaier, C. R., and Bernardi, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 8379.

[85] Edward, J. T. *Chem. Ind.* (*London*) **1959**, 568.

[86] Romers, C., Altona, C., Buys, H. R., and Havinga, E. *Top. Stereochem.* **1969**, *4*, 39.

[87] Hayashi, M. and Kato, H. *Bull Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 2701.

[88] Herschbach, D. R. and Krisher, L. C. *J. Chem. Phys.* **1958**, *28*, 728.

[89] Wiberg, K. B. and Martin, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5035.

[90] Van Hemelrijk, D., Van den Enden, L., Geise, H. J., Sellers, H. L., and Schäfer, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2189.

[91] Durig, J. R. and Compton, D. A. C. *J. Phys. Chem.* **1980**, *84*, 773.

[92] Karabatsos, G. J. and Fenoglio, D. J. *Top. Stereochem.* **1970**, *5*, 167.

[93] Kilb, R. W., Lin, C. C., and Wlson, E. B. *J. Chem. Phys.* **1957**, *26*, 1695.

[94] Abraham, R. J. and Pople, J. A. *Mol. Phys.* **1960**, *3*, 609.

[95] Butcher, S. S. and Wilson, E. B. *J. Chem. Phys.* **1964**, *40*, 1671.

[96] Durig, J. R., Compton, D. A. C., and McArver, A. Q. *J. Chem. Phys.* **1980**, *73*, 719.

[97] Bowen, J. P., Pathiaseril, A., Profeta, S., and Allinger, N. L. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5162.

[98] Stiefvater, O. L. and Wilson, E. B. *J. Chem. Phys.* **1969**, *50*, 5385.

[99] Curl, R. F. *J. Chem. Phys.* **1959**, *30*, 1529.

[100] Riveros, J. M. and Wilson, E. B. *J. Chem. Phys.* **1967**, *46*, 4605.

[101] Blom, C. E. and Günthard, H. H. *Chem. Phys. Lett.* **1981**, *84*, 267.
[102] Ruschin, S. and Bauer, S. H. *J. Phys. Chem.* **1980**, *84*, 3061.
[103] Wennerström, H., Forsén, S., and Roos, B. *J. Phys. Chem.* **1972**, *76*, 2430.
[104] Hirota, E., Sugisaki, R., Nielsen, C. J., and Sørensen, G. O. *J. Mol. Spectrosc.* **1974**, *49*, 251.
[105] Kitano, M. and Kuchitsu, K. (a) *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1974**, *47*, 67; (b) *ibid.* **1973**, *46*, 3048; (c) *ibid.* **1974**, *47*, 631; (d) Kitano, M., Fukuyama, T., and Kuchitsu, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 384.
[106] Yoder, C. H. and Gardner, R. D. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 64.
[107] Drakenberg, T. and Forsén, S. *J. Chem. Soc. D* **1971**, 1404.
[108] Perricaudet, M. and Pullman, A. *Int. J Peptide Protein Res.* **1973**, *5*, 99.
[109] Tai, J. C. and Allinger, N. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 7928.
[110] Momicchioli, F., Baraldi, I., and Bruni, M. C. *Chem. Phys.* **1982**, *70*, 161.
[111] Squillacote, M. E., Sheridan, R. S., Chapman, O. L., and Anet, F. A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3657.
[112] Huber-Wälchli, P. *Ber. Busen-Ges. Phys. Chem.* **1978**, *82*, 10.
[113] Carreira, L. A. (a) *J. Chem. Phys.* **1975**, *62*, 3851;(b) *J. Phys. Chem.* **1976**, *80*, 1149.
[114] Durig, J. R., Bucy, W. E., and Cole, A. R. H. *Can. J Phys.* **1975**, *53*, 1832.
[115] Mui, P. W. and Grunwald, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6562,
[116] Furukawa, Y., Takeuchi, H., Harada, I., and Tasumi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 392.
[117] Bock, C. W., Trachtman, M., and George, P. *Chem. Phys.* **1985**, *93*, 431.
[118] Breulet, J., Lee, T. J., and Schaefer, H. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6250.
[119] Hollas, J. M. and Ridley, T. *Chem. Phys. Lett.* **1980**, *75*, 94.
[120] Wilson, E. B. *Chem. Soc. Rev.* **1972**, *1*, 293; Kiss, A. I. and Lukovits, I. *Chem. Phys. Lett.* **1979**, *65*, 169.
[121] Bastiansen, O., Sep, H. M., and Boggs, J. E. "Conformational Equilibria in the Gas Phase," in Dunitz, J. D., and Ibers, J. A., eds., *Perspectives in Structural Chemistry*, Vol. 4, Wiley, New York, 1971, p. 60.
[122] Courtieu, J., Gounelle, Y., Gonord, P., and Kan, S. K *Org. Magn. Reson.* **1974**, *6*, 151.
[123] (a) Blom, C. E. and Bauder, A. *Chem. Phys. Lett.* **1982**, *88*, 55.(b) Blom, C. E., Grassi, G., and Bauder, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4727.
[124] Bolton, K., Lister, D. G., and Sheridan, J. *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 2* **1974**, *70*, 113.
[125] George, W. O., Hassid, D. V., and Maddams, W. F. *J. Chem. Soc. Perkin 2* **1972**, 400.
[126] Hagen, K. and Hedberg, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6150.
[127] Volltrauer, H. N. and Schwendeman, R. H. *J. Chem. Phys.* **1971**, *54*, 260.
[128] Parr, W. J. E. and Schaefer, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1033.
[129] Walsh, A. D. *Trans. Faraday Soc.* **1949**, *45*, 179.
[130] Pitzer, K. S. and Scott, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 803.
[131] Lambert, J. B., Nienhuis, R. L., and Finzel, R. B. *J. Phys. Chem.* **1981**, *85*, 1170.
[132] Rudolph H. D., Walzer, K., and Krutzik, I. *J. Mol. Spectrosc.* **1973**, *47*, 314.
[133] Seeman, J. I., Secor, H. V., Breen, P. J., Grassian, V. H., and Bernstein, E. R. *J. Am. Chem.*

Soc. **1989**, *111*, 3140.

[134] Breen, P. J., Bernstein, E. R., and Seeman, J. I. *J. Chem. Phys*. **1987**, *87*, 3269.

[135] Kříz, J. and Jakeš, J. *J. Mol. Struct*. **1972**, *12*, 367.

[136] Umeyama, H. and Nakagawa, S. *Chem. Pharm. Bull*. **1979**, *27*, 2227.

[137] Miller, A. and Scott, D. W. *J. Chem. Phys*. **1978**, *68*, 1317.

[138] Radom, L., Lathan, W. A., Hehre, W. J., and Pople, J. A. *Austr. J. Chem*. **1972**, *25*, 1601.

[139] Breen, P. J., Bernstein, E. R., Secor, H. V., and Seeman, J. I. *J. Am. Chem. Soc*. **1989**, *111*, 1958.

[140] Tylli, H., Konschin, H., and Fogerström, B. *J. Mol. Struct*. **1985**, *128*, 297.

[141] Goodwin, T. H., Przybylska, M., and Robertson, J. M. *Acta. Crystallogr*. **1950**, *3*, 279.

[142] Grassian, V. H., Bernstein, E. R., Secor, H. V., and Seeman, J. I. (a) *J. Phys. Chem*. **1989**, *93*, 3470; (b) *ibid*. **1990**, *94*, 6691.

[143] Lees, R. M. and Baker, J. G. *J. Chem. Phys*. **1968**, *48*, 5299.

[144] Tagaki, K. and Kojima, T. *J. Phys. Soc. Jpn*. **1971**, *30*, 1145.

[145] (a) Durig, J. R. and Compton, D. A. C. *J. Chem. Phys*. **1978**, *69*, 4713. (b) Durig, J. R. and Compton, D. A. C. *J. Phys. Chem*. **1979**, *83*, 2873. (c) Durig, J. R., Compton, D. A., and Jalilian, M.-R. *J. Phys. Chem*. **1979**, *83*, 511.

[146] Oelfke, W. C. and Gordy, W. *J. Chem. Phys*. **1969**, *51*, 5336.

[147] Bair, R. A. and Goddard, W. A. *J. Am. Chem. Soc*. **1982**, *104*, 2719.

[148] Kohata, K., Fukuyama, T., and Kuchitsu, K. *J. Phys. Chem*. **1982**, *86*, 602.

[149] Kimura, K. and Osafune, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn*. **1975**, *48*, 2421.

[150] Käss, D., Oberhammer, H., Brandes, D., and Blaschette A. *J. Mol. Struct*. **1977**, *40*, 65.

[151] Fink, W. H. and Allen, L. C. *J. Chem. Phys*. **1967**, *46*, 2261, 2276.

[152] George, W. O. and Goodfield, J. E. "Vibrational Spectra at Variable Temperature and the Determination of Energies Between Conformers," in Durig, J. R., ed., *Analytical Applications of FT-IR to Molecular and Biological Systems*, *NATO Advanced Study Series*, Series C, Vol. 57, Reidel, Boston, p. 293.

[153] Kuhn, L. P. (a) *J. Am. Chem. Soc*. **1952**, *74*, 2492; (b) *ibid*. **1958**, *80*, 5950.

[154] Eliel, E. L. *Chem. Ind*. (*London*) **1959**, 568.

[155] Booth, H. and Josefowicz, M. L. *J. Chem. Soc. Perkin* 2 **1976**, 895.

[156] Eliel, E. L., Kandasamy, D., Yen, C.-Y., and Hargrave, K. D. *J. Am. Chem. Soc*. **1980**, *102*, 3698.

[157] Weigert, F. J., Winstead, M. B., Garrels, J. I., and Roberts, J. D. *J. Am. Chem. Soc*. **1970**. *92*, 7359.

[158] Norris, R. D. and Binsch, G. *J. Am. Chem. Soc*. **1973**, *95*, 182.

[159] Anet, F. A. L. and Yavari, I. *J. Am. Chem. Soc*. **1977**, *99*, 2794, 6752.

[160] Bushweller, C. H., Fleischman, S. H., Grady, G. L., McGoff, P., Rithner, C. D., Whalon, M. R., Brennan, J. G., Marcantonio, R. P., and Laurenzi, B. J. *J. Am. Chem. Soc*. **1982**, *104*, 6224.

[161] Karplus, M. (a) *J. Chem. Phys*. **1959**, *30*, 11; (b) *J. Am. Chem. Soc*. **1963**, *85*, 2870.

[162] Conroy, H. *Adv. Org. Chem*. **1960**, *2*, 265.

[163] Haasnoot, C. A. G., de Leeuw, F. A. A. M., and Altona, C. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2783: but see ref 164.

[164] Altona, C., Ippel, J. H., Westra Hoekzema, A. J. A., Erkelens, C., Groesbeek, M., and Donders, L. A. *Magn. Reson. Chem.* **1989**, *27*, 564; Altona, C., Francke, R., de Haan, R., Ippel, J. H., Daalmans, G. J., Westra Hoekzema, A. J. A., and van Wijk, J. *Magn Reson. Chem.* **1994**, *32*, 670.

[165] Glick, R. E. and Bothner-By, A. A. *J. Chem. Phys.* **1956**, *25*, 362.

[166] Schaefer, T., Hruska, F., and Kotowycz, G. *Can. J. Chem.* **1965**, *43*, 75.

[167] Booth, H. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 411.

[168] Huggins, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 4123.

[169] Duddeck, H. *Top. Stereochem.* **1986**, *16*, 219.

[170] Ernst, L. and Trowitzsch, W. *Chem. Ber.* **1974**, *107*, 3771.

[171] Levy, G. C., Pehk, T., and Lippmaa, E. *Org. Magn Reson.* **1980**, *14*, 214.

[172] Schneider, H.-J. and Lonsdorfer M. *Org. Magn. Reson.* **1981**, *16*, 133.

[173] Bothner-By, A. A. and Naar-Cohn, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 743.

[174] Carman, C. J., Tapley, A. R., and Goldstein, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2864.

[175] Cais, R. E. and Brown, W. L. *Macromolecules* **1980**, *13*, 801.

[176] Winstein, S. and Holnes, N. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 5562.

[177] Eliel, E. L. and Ro, R. S. *Chem, Ind.(London)* **1956**, 251.Eliel, E. L. and Lukach, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 5986.

[178] Seeman, J. I. *Chem. Rev.* **1983**, *83*, 83.

[179] Seeman, J. I. *J. Chem. Educ.* **1986**, *63*, 42.

[180] Curtin, D. Y. *Rec. Chem. Prog.* **1954**, *15*, 111.

[181] Seeman, J. I. and Farone, W. A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1854.

[182] Young, W. G., Pressman, D., and Coryell, C. D. *J. Am.. Chem, Soc.* **1939**, *61*, 1640.

[183] Winstein, S., Pressman, D., and Young W. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 1645.

[184] Saunders, W. H. and Cockerill, A. F. *Mechanisms of Elimination Reactions*, Wiley, New York, 1973, pp. 332－376.

[185] Shvo, Y. and Kaufman, E. D. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 573.

[186] Crowley, P. J., Robinson, M. J. T., and Ward, M. G. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 915.

[187] Rys, P. *Acc. Chem. Res.* **1976**, *9*, 345.

[188] Gold, V. (a) *Pure Appl. Chem.* **1979**, *51*, 1725; (b) *ibid.* **1983**, *55*, 1281.

[189] Seeman, J. I., Secor, H. V., Hartung, H., and Galzerano, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7741.

第 11 章　环状分子的构型和构象

11.1　环化合物的立体异构现象和构型命名

2,2-二甲基环丙烷羧酸(图 11.1,**A**),一个最小环烷烃(环丙烷)的衍生物,在 C(1) 上有一个手性中心,并以一对对映体存在;它的立体异构现象与非环手性分子没有什么不同。同样也可以这样认为,环丙烷-1,2-二羧酸有三个立体异构体:一个内消旋体(图 11.1,**B**)和一对对映异构体 (**C**、**D**),它们与内消旋体 **B** 是非对映异构的,其情形与酒石酸相同。然而,由环状骨架的刚性产生了一个新的结构特点:在内消旋二酸 **B** 中,羧基基团位于环的同一侧,而在对映异构体对 **C** 和 **D** 中,它们位于环的异侧。因此,人们可能会称内消旋体为顺式,两个(异构的)手性异构体为反式。当然 Cahn-Ingold-Prelog (CIP)[1]体系也可用于环烷烃;这样,对映体 **A** 即为 *R*,内消旋体 **B** 为 1*R*,2*S*(等同于 1*S*,2*R*),对映体**C** 和 **D** 分别为 1*S*,2*S* 和 1*R*,2*R*。*E-Z* 描述符号(第 9 章)不用于环烷烃。

图 11.1　环丙烷中的立体异构现象

CIP 体系始终是明确清晰的;当涉及非对映异构体(无论是手性的还是内消旋的)时,顺-反系统命名法则更易掌握。遗憾的是,它具有类似于前面在烯烃中用相同的系统命名法讨论问题时的(308 页)固有含混性。对图 11.2 中的化合物 **A**,是否应该命名为顺式-或反式-2-羟基-2-苯基环丙烷羧酸? 此处的规则[2]是,用前缀 *r*-标记"参考"(fiducial 或 reference)取代基,相对于它的其他取代基被标注为 *c*-(顺式)或 *t*-(反式)。由于化合物 **A** 是一个环丙烷羧酸,并且将与羧基 CO_2H 相连的碳原子指定为参考碳原子,这样便命名它为 *t*-2-羟基-2-苯基环丙烷-*r*-1-羧酸或 *t*-2-羟基-2-苯基-*r*-1-环丙烷羧酸(因为苯基必定是根据偕碳羟基是 *t* 而得出,所以它的符号 *c* 或许可以被略去)。应该注意的是,即使名称和编号不正确,例如,如果化合物 **A** 被命名为 *r*-1-羟基-1-苯基-*t*-2-羧基环丙烷,*r*-符号的使用仍可以确保读者从给出的名称中推导出正确的立体化学结构。

当在环上有两个以上的立体源中心,如图 11.2 中的 **B** 时,前缀 *r* 也是实用

的。这里有可能会造成混乱，这是因为两个氯取代基对羧基而言是反式的，但它们彼此间却是互为顺式。然而，*t*-2，*t*-3-二氯环丙烷-*r*-1-羧酸这个名称是清晰准确的：参考点是羧基，两个氯取代基对它而言是反式的。图 11.2 中的立体异构体 **C** 存在一个问题，即应以哪种方式给环编号：这里使用的规则是顺式优先于反式，因此该化合物可以正确地称为 *c*-2，*t*-3-二氯环丙烷-*r*-1-羧酸（或 *c*-2，*t*-3-二氯-*r*-1-环丙烷羧酸）。在编号体系和参考基团上均存在问题的化合物是图 11.2 中的 **D**，因为在它的名称中没有词尾（诸如羧基、醛基、羟甲基、羟基等）；在这种情形中，参考碳将是具有最高优先权（CIP）基团（这里是 Br）取代的碳，因此，正确的名称是 *r*-1-溴-1-氯-*c*-2-乙基-2-甲基环丙烷。

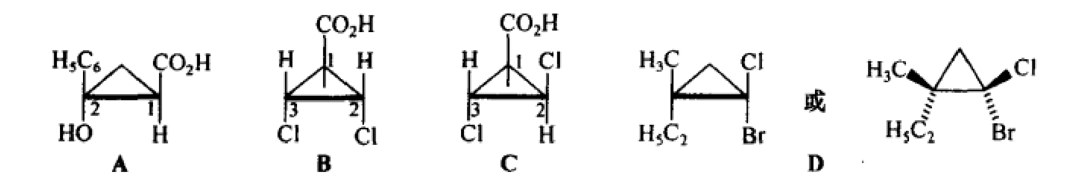


图 11.2　三和四取代环丙烷

如果不清楚在一个环烷烃上的取代基相对于另外的基团是顺式还是反式时，可以用从环到取代基的波状线来表示（对于一个位于环平面前方或上方的取代基，以实线或楔形线代替，而对于处在该环平面下方或后方的取代基则以点线、交叉影线或虚线来代替，如图 11.2 中的 **D**）。用于这样一种取代基的符号式 ξ，以取代 *c* 或 *t*。

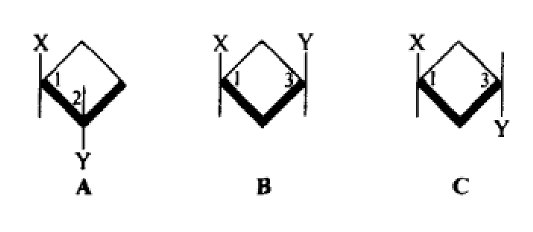


图 11.3　1,2-和 1,3-二取代环丁烷

在四元环中（图 11.3），出现了一个新的结构特征：虽然 1,2-二取代环丁烷（图 11.3，**A**）的立体异构现象与 1,2-二取代环丙烷类似，但在 1,3-二取代环丁烷（图 11.3，**B** 和 **C**）中却出现了不同的情况。尽管这些化合物以顺式（**B**）和反式（**C**）非对映异构体存在，**B** 和 **C** 两者却都是非手性的；C(1) 和 C(3) 是立体源中心，但却不是手性中心。由于该组不含有任何手性异构体，所以，人们不应该称这样的非对映异构体为内消旋式。

当 n 是偶数，且取代基在 1 和 $1+(n/2)$ 的位置上时，没有伴随手性的顺-反异构现象将会发生在所有饱和的 n 元羧酸环上。IUPAC 的定义[2]特别指出："环将以最伸展的形式给以考虑，凹角是不允许的"，但这里的困难是，平面图很容易以"最伸展的形式"画出，但分子模型却常常不易强行进入这种形式（读者可以用辛烷模型进行实验）。正如我们在后面将要看到的，真实的分子根本就不能以这样的构象存在[3]。

窄小的(局域)体系的命名法已被用于糖、甾体和某些其他的多环体系,在我们涉及这些体系时将介绍它们。

11.2　取代环化合物的构型确定

11.2.1　引言

正如非环分子一样,测定环化合物相对(顺或反)构型的方法也经常依靠构象。最为重要的测定方法非光谱(如 NMR)法莫属。因此在本章的后面部分(如 11.4.4 节)将对此予以讨论。由于三点确定一个平面,所以其环必定是平面的。环丙烷衍生物将是最好的用以说明不依赖于构象思考的分子。这里我们仅讨论确定非对映异构体(相对)构型的方法;环状体系中对映体绝对构型的确定,在原理上与非环体系中类似的确定(5.3 节)没有什么不同。

公认的确定环状分子顺反构型的方法有六种:①测试可拆分性;②确定在某些化学转化中获得的异构体数目;③确定桥形成的难易;④从物理、包括光谱数据得出结论;⑤由反应机理的思考得出结论;⑥从化学或物理角度将一个化合物与另一个化合物相关联。

11.2.2　基于对称性的方法

前两种方法(a 和 b)建立在对称性分析(参阅 5.5.3 节和第 8 章)的基础上,所以含义是明确的。在环丙烷-1,2-二羧酸(图 11.1, **B** ~ **D**)中,仅有反式异构体能够被拆分,因为顺式(内消旋)异构体有一个对称面;因此成功的拆分将导致(反式)构型的确认。反过来是不正确的:不可拆分性并不能确保与内消旋异构体有关,因为拆分可能会因为技术的原因而失败。如果仅有非手性内消旋异构体在手边,这将尤其令人烦恼:通过可拆分性标准来提供一个构型的肯定证据显然是不可能的。这里有一个有用的技巧,这就是把非手性化合物转化为手性化合物,并拆分之,然后将拆分出来的手性化合物再转化为它的非手性前体。因此,把内消旋酸(图 11.1, **B**)转变为单甲基酯,将使它具有手性;当然,手性酸(**C** 和 **D**)的单甲基酯也是手性的。如果人们能够拆分这个单甲酯,无论他们手边拥有的是哪一个二酸,构型问题将会得以解决:拆分的内消旋酸 **B** 的单甲基酯经水解后可以得到无光学活性的酸;手性酸 **C** 和 **D** 的拆分基酯水解时,将生成光学活性的酸。

在 8.4.2 节中已经描述了许多以对称性为基础区分内消旋和手性异构体的方法,它们建立在母体化合物本身或其衍生物中合适的核(或由此而缺乏)的光谱上的可观察异位性上。很久以前就知道了与之相似的化学方法,例如,Wislicenus[4],立体化学的先驱者之一,就是通过使 2,5-二甲基环戊烷-1,1-二羧酸脱羧生成其相应的单羧基化合物(图 11.4)而确定其构型的:内消旋(顺式)酸具有非对映异位

CO_2H 基团,生成两个不同的内消旋产物;外消旋(反式)酸,因为它的两个羧基是同位的,所以仅得到单一的外消旋产物(图 11.4,只展示出一个对映体)。

图 11.4　2,5-二甲基环戊烷-1,1-二羧酸构型的证明

这样,虽然以对称性为基础的方法在原理上是毋庸置疑的,但它们在实践中却可能会遇到困难。然而,在下面将要讨论的以化学反应性、物理性质或推理分析为基础的方法中,情况会变得更为不可靠。由于这些方法通常基于空间的邻近性,或重要取代基在空间的明确取向,它们基本上是构象而不是构型的指示器。因此,它们只有在构象因素非常清晰的情况下,方可用于构型的确定。

11.2.3　基于物理和化学性质的方法

在顺式-和反式-环丙烷-1,2-二羧酸中(图 11.1,**B** 和 **C** 或 **B** 和 **D**),顺式异构体中的羧基彼此靠近,但在反式异构体中则不然。所以人们会预期,顺式而非反式异构体生成环酐;事实上情况正是如此。或许人们还会认为,在顺式异构体中由于重叠羧基使其较不稳定;事实上,顺式异构体和无机酸一起加热时,的确会转变为反式异构体。而且,从其化学性质审视物理性质,从它们的第一电离常数来看,人们可能会预测顺式异构体的酸性更强些(由于单阴离子可能会通过穿越空间的效应,静电的或氢键与游离羧基键合而被稳定化),实际情况正是如此:$pK_1^{\text{顺}}=3.56$;$pK_2^{\text{反}}=3.80$[5]。此外,人们还会预测反式酸的第二个羧基的酸性会比顺式酸的强,因为后者的双离子化会形成在空间上彼此相邻,并且高度排斥的 CO_2^- 基团。这种设想又得到证实[5]:$pK_2^{\text{顺}}=6.65$;$pK_2^{\text{反}}=5.08$[5]。顺式异构体 K_1/K_2 的比值为 1210,反式则为 19.4。这个比值是比单独地看 K_1、K_2 更加可靠的一个邻近性显示器;有一个叫做 Bjerrum 定律[6]的关系式,它把两个羧基的距离与 K_1/K_2 的比值联系了起来:

$$\ln\left(K_1/4K_2\right)=Ne^2/\varepsilon r RT \quad \text{Bjerrum 定律}$$

式中：N 是 Avogadro(阿伏伽德罗)常量；e 是一个电子的电荷；ϵ 是介质的有效介电常数；R 是摩尔气体常量；T 是热力学温度；r 是两个羧基间的距离。

在用公式表达 Bjerrum 定律的过程中，一级和二级离子化过程中通过统计因子 4 来校正的自由能差，等同于由 Coulomb 定律给出的两个羧酸根电荷的静电相互作用的能量。统计因子 4 来自可能有两种单阴离子，但只有一种二羧酸和一种双阴离子的事实；这样，二羧酸的解离常数 K_1 倾向于 2 的统计因子，但单阴离子的 K_2 却不倾向于 2 的统计因子；在分母中 4 的因子对在统计学上增加的 K_1 和相似减少的 K_2 都做出了补偿。

一般说来，大于三元的环将不是平面的(个别讨论参阅 11.5.2～4 节)，因此，随着环由四元增加到七元甚至更大时，刚才所讨论的标准(酸酐或其他环状结构由顺式异构体形成，反式异构体有更大的稳定性，顺式异构体有更大的 K_1/K_2 值)倾向于变得更不确定。因此 Perkin 勋爵[7]发现，在 1,2-环丁烷二羧酸和 1,2-环戊烷二羧酸两者中，是顺式而非反式异构体在加热或用乙酰氯温和处理时形成酸酐；还发现用水处理时，酸酐可以很容易地转变为顺式酸；而且与无机酸一起加热时，顺式酸转化成反式酸。然而，Baeyer[8]在研究 1,2-环已烷二羧(六氢邻苯二甲)酸时遇到了一个不很确定的情况：反式异构体的确比顺式异构体更稳定(前者由后者用热的无机酸处理得到)。但现在两种酸都可以形成(不同的)酸酐，尽管由顺式酸更容易形成，而由反式酸形成的酸酐稳定性要差一些(显然更具张力)，延长用乙酰氯处理的时间可将其转变为顺式酸酐。出于同样的原因，对比顺式与反式二酸 K_1/K_2 的比率(表 11.1)可知，在环丙烷系列中比在相对大的环二酸中表现出更为明显的差异。或许有些意外，这一比值在七元和八元环中又变得背道而驰，对于顺式二酸 K_1/K_2 变得异常地大。因此，似乎是构象因素使得这些环的顺式羧基又回到重叠式。

表 11.1 1,2-二羧酸环烷烃的离解常数

1,2-二羧酸衍生自	酸	pK_1	pK_2	K_1/K_2	参考文献
环丙烷	顺式	3.56	6.65	1 210	[5]
	反式	3.80	5.08	19.4	[5]
环丁烷	顺式	4.16	6.23	130	[9]
	反式	3.94	5.55	41	[9]
环戊烷	顺式	4.42	6.57	138	[10]
	反式	4.14	5.99	70	[10]
环己烷	顺式	4.44	6.89	282	[11, 12]
	反式	4.30	6.06	58	[11, 12]
环庚烷	顺式	3.87	7.60	5 370	[11, 12]
	反式	4.30	6.18	76	[11, 12]
环辛烷	顺式	3.99	7.34	2 240	[11, 12]
	反式	4.37	6.24	74	[11, 12]

邻二醇的分子内氢键键合已在第10章的非环非对映异构体中讨论过，它对于表11.2中的环状类似物的构型归属也有用。在1,2-环丁二醇和1,2-环戊二醇的情形中，模型分析表明，只有顺式而非反式异构体能够形成分子内氢键，在此基础上构型的归属也变得容易进行。在1,2-环己、庚、辛二醇中，情况没有这么极端：顺式和反式二醇均能够形成分子内氢键，只是在顺式二醇中的氢键要更强一些。因此，顺式异构体的自由羟基与分子内键合羟基在红外伸缩频率上表现出更大的差异。然而，这种推论随着环增大到八元以上时，由于环的柔韧性继续增大而不再适用。

表11.2 羟基的红外伸缩频率 ν[1)]

1,2-二醇环烷衍生自		$\nu_{自由}$	$\nu_{键合}$	$\Delta\nu$
环丁烷[2)]	顺式	3640	3580	60[3)]
	反式	3610		[3)]
环戊烷	顺式	3633	3572	61
	反式	3620		[3)]
环己烷	顺式	3626	3588	38
	反式	3633	3600	33
环庚烷	顺式	3632	3588	44
	反式	3626	3589	37
环辛烷	顺式	3635	3584	51
	反式	3631	3588	43

1) 在本书中，除非特别说明，均以厘米的倒数（cm^{-1}）表示。
均来自文献[13]。
2) 文献[14]。
3) 无分子内氢键形成。

二取代环烷烃的^{13}C NMR（表11.3）对于得出下面的推论（至少在七元以下，并包括七元环）是有帮助的，在1,2-二取代系列中，顺式异构体的共振信号比相应的反式异构体的共振信号出现在更高场，而在1,3-二取代化合物中情况刚好相反。

表11.3 二甲基环烷烃的 ^{13}C 共振[1)]

化合物		C_1	C_β[2)]	C_4	C_5	CH_3	参考文献
环丙烷	顺式-1,2	9.8	13.6			13.0	[15, 16]
	反式-1,2	14.2	14.6			19.0	[15, 16]
环丁烷	顺式-1,2	32.2	26.6			15.4	[17]
	反式-1,2	39.2	26.8			20.5	[17]
	顺式-1,3	26.9	38.5			22.5	[17]
	反式-1,3	26.1	36.4			22.0	[17]

续表

化合物		C_1	C_β 2)	C_4	C_5	CH_3	参考文献
环戊烷	顺式-1,2	37.9	33.5	23.5		15.4	[18a]
	反式-1,2	43.0	35.3	23.6		19.0	[18a]
	顺式-1,3	35.7	45.3	34.6 3)		21.4 3)	[18a]
	反式-1,3	33.8	43.4	35.5 3)		21.7 3)	[18a]
环已烷	顺式-1,2	34.6	31.7	23.9		15.9	[19a]
	反式-1,2	39.7	36.2	27.0		20.4	[19a]
	顺式-1,3	33.0	44.9	35.6	26.6	23.0	[19a]
	反式-1,3	27.2	41.6	34.1	20.9	20.7	[19a]
环庚烷	顺式-1,2	37.5	34.0	26.6	29.2	17.9	[18b]
	反式-1,2	41.3	35.8	26.7	29.7	22.6	[18b]
	顺式-1,3	34.2	46.9	37.4 3)	26.5 3)	24.9	[18b]
	反式-1,3	31.1	44.7	37.5 3)	29.1 3)	24.3	[18b]

1) 以四甲基硅 (TMS) 为基准,单位是 ppm(百万分之一)。

2) 在 1,2-二取代化合物中是 C(3) 原子,在 1,3-二取代化合物中是 C(2) 原子。

3) 这些数据与期望的次序相反。

然而,物理和光谱性质对确定环的相对构型常常有建设性的作用,但少有结论性。

11.2.4　相关方法

在某些情形中,可以方便地用相关方法确定环状分子的构型,它们类似于在 5.5.2 节中描述的有关绝对构型的确定方法。例如,顺式-和反式-3-羟基环己烷羧酸的构型可以很容易确立,因为顺式酸(图 11.5)形成五元环内酯,而反式酸却没有。这些酸与 3-甲基环己醇(图 11.5 示出顺式异构体)的化学相关确立了后者的构型[20]。当然,人们必须确信在使用相关方法的转化过程中,一定没有端基异构化发生(在不管哪一个手性中心上构型的变化)。在图 11.5 所描述的情形中,可以通过同时进行与顺式和反式酸两者的相关而得以保证;但即使只有一个立体异构体可用于相关,当今的色谱或光谱(尤其是 ^{13}C NMR)方法都可以监测出有无端基异构化(即导致第二个非对映异构体形成的)发生。

图 11.5　顺式-3-羟基环己烷羧酸与顺式-3-甲基环己醇的相关

关于由反应机理证据推断构型的结论,通常涉及构象因素,对此将在下文中讨论(参阅 11.4.5 节)。

11.3 环状分子的稳定性

11.3.1 张力

正是 von Baeyer[21]首次指出:小环化合物的构造与张力有关(Spannung,德语:张力)。例如,出于几何的原因,在环丙烷中碳-碳键角必须是60°(这是连接核,如原子核间连线之间的夹角,而非轨道间夹角,参阅11.5.1节)。由于在碳上的"正常"键角是109°28′(四面体的),因此环丙烷中的键角偏离正常值49°28′。Baeyer平分位于60°角侧面的两个环键的张力,称此为24°44′张力(49°28′的一半)。以类似的方式,他报道了图11.6中其他环状化合物的张力值,这一图像和非常概念化的"角张力",很明显是建立在Baeyer[22]时代所使用的Kekulé模型的基础上。

如在第2章[方程(2.1)]所述,以任何方式在分子中引入的张力,倾向于在几种力,如键张力、角张力、扭转张力、van der Waals压缩中分配而最小化。这样,环烷烃中的张力实际上就不只是纯粹的角张力;人们期望以一种完全不同的方式,即根据能量来定义张力就变得非常迫切。张力是生成热的实测值超过"计算"值的量(或根据实际的观点,更方便地讲是燃烧热)。于是问题就变成了"计算"焓值的含义是什么。对于环烷烃,采用CH_2基团的燃烧热或生成热与环上的碳数乘积来计算,尽管有些武断,但是极为方便。其中CH_2基团的燃烧热可以由大的、直链碳氢化合物$CH_3(CH_2)_nCH_3$,其中$n>5$,与其相邻低一级的同系物的燃烧热差值得到(也可参阅文献[23~27])。这个差值相当恒定,在气态[27,28]下燃烧热为157.44 kcal/mol(658.73 kJ/mol),生成热为4.93 kcal/mol(20.6 kJ/mol);在液态下其生成热值为6.09 kcal/mol(25.5 kJ/mol)[27]。这样计算的张力值(表11.4)表达为总张力或每个CH_2基团的张力,从很高的环丙烷降至接近于零的环己烷,又升到最大值的环辛烷到环十一碳烷区间,然后再次下降,到14元环以后趋近于零。三元、四元、五元环的张力的确与Baeyer的预测相吻合(图11.6),但是六元环几乎无张力。Baeyer所使用的Kekulé模型很显然隐藏了一个事实:环己烷的折叠式(船式或椅式)可以在没有角张力的情况下构建(非平面环中的键角总是小于平面环中的键角;因此,折叠将环己烷的键角从120°降至接近于四面体)。在Baeyer的文章发表不到5年后,Sachse[31]就洞察、并意识到非平面环己烷可以是无张力的,或至少是没有角张力的。后面我们还会讨论这点。

表11.4的数据表明,环状化合物可以分为四类:三元、四元环明显有很大的张力,将它们归为"小环";在五元、六元、七元环中(所谓的"普通环")具有相对较小的张力,它们在自然界与合成物中广泛存在;在$C_8\sim C_{11}$这类中环张力再次升高,这类大小的环称为"中环";更大的(C_{12}或更大)、几乎没有张力的环,称为"大环"(命

名法参阅文献[32])。

表 11.4 环烷烃的燃烧热与环张力

环大小	燃烧热[1]		总张力		张力/CH_2[4]	
n	kcal/mol	kJ/mol	kcal/mol[2]	kJ/mol[3]	kcal/mol	kJ/mol
3	499.83	2091.3	27.5	115.1	9.17	38.4
4	656.07	2745.0	26.3	110.1	6.58	27.5
5	793.40	3319.6	6.2	26.0	1.24	5.19
6	944.77	3952.9	0.1	0.5	0.02	0.09
7	1108.3	4637.3	6.2	26.2	0.89	3.74
8	1269.2	5310.3	9.7	40.5	1.21	5.06
9	1429.6	5981.3	12.6	52.7	1.40	5.86
10	1586.8	6639.1	12.4	51.8	1.24	5.18
11	1743.1	7293.3	11.3	47.3	1.02	4.30
12	1893.4	7921.9	4.1	17.2	0.34	1.43
13	2051.9	8585.0	5.2	21.5	0.40	1.66
14	2206.1[5]	9230.9[5]	1.9	8.0	0.14	0.57
15	2363.5	9888.7	1.9	7.8	0.13	0.51
16	2521.0	10547.7	2.0	8.0	0.12	0.50
17	2673.2	11184.5	−3.3	−13.9	−0.9	−0.82

1) 气相数值。来自于文献[29],n~1960 页。

2) 燃烧热减去 157.44n。

3) 燃烧热减去 658.7n。

4) 总张力除以 n。

5) 校正值:参阅文献[30]。

△	□	⬠	⬡	
29°44′	9°44′	0°44′	−5°16′	“角张力”
9.17	6.58	1.24	0.02	以 kcal/mol 为单位的每 CH_2 基团[1]张力
38.4	27.5	5.19	0.09	以 kJ/mol 为单位的每 CH_2 基团[1]张力

1) 参见表 11.4。

图 11.6 “角张力”(拜尔)和每亚甲基单位的真实张力

也许有人会问为什么中环会如此有张力,即使很容易做出它们没有角张力(Baeyer 张力)的折叠模型。根据我们现在所知的分子力学(2.6 节)答案如下:没有角张力的中环模型倾向于在相邻的 CH_2 基团上拥有大量的重叠氢原子对;而

且,在 $C_8 \sim C_{11}$ 环上这样的氢原子将倾向于越过环而彼此“撞击”,产生所谓的“跨环张力”[33];这个张力来自方程(2.1)中的 van der Waals 压缩(非键能)项 V_{nb}。当然,能量最小化原理(2.6 节)趋向于使总张力减小,从而会导致角变形,由它产生的角张力升高,超过了相应于角变形而产生的重叠张力(即 Pitzer 张力)与跨环张力(即 van der Waals 张力)的减小所对之做出的补偿。因此,依据力学分子模型提供的标准键角画出的折叠环图像是不正确的(正如 Baeyer 平面环图像是不正确的一样);事实上,环壬烷和环癸烷的键角为 124°[34,35]。模型倾向于高估键角,而低估扭转张力,在非空间填充的模型中,低估 van der Waals 张力。特殊大小的环将在后面的 11.4 节和 11.5 节中讨论。

11.3.2 随环大小变化的成环难易度

尽管中等大小环的相对热力学不稳定性使得它们的衍生物较难获得,但在 20 世纪 40 年代还是由 Prelog 和 Stoll[36]报道了第一个成功的通用合成方法(偶姻反应),自此以后又发展出无数的制备方法。尽管大环的环张力较小,但还是显现出合成上的困难。很久以前人们就认识到[37],使长链的两端彼此靠近是一个棘手的问题[37]:链状化合物的构象熵大于其环状化合物的构象熵。闭环反应中的一个竞争反应倾向于二聚或寡聚,因为,如果在 $X\text{+}CH_2\text{+}_nY$ 中的官能团 X 和 Y 能够相互作用生成二聚物的话,也有一种在两分子之间形成二聚物的相似相互作用的可能性。在生成小环和普通环化合物时,这些竞争反应不是太大的问题,因为在二聚或寡聚反应中的平移熵的损失比合环化中构象熵的损失要严重得多。但是这种情况在中环尤其是大环合成中正好相反,围绕大量键旋转的可能性导致了在开链前体以及线性二倍体或寡聚体中高的构象熵,而在环状产物中则大量丢失这种熵。因此生成这些环的环合必定经常是在高稀浓度下进行,在此条件下双分子反应受到抑制(但遗憾的是,这样的操作条件使反应需要花很长时间)[38,39]。为此又发展出许多新的合成方法[40],主要用于促进大量存在于天然产物中的大环内酯的合成[41]。

环状产物的环张力 (3>4>5>6)——一个焓因子和一个链的两端闭合成环的容易度 (3>4>5>6)——一个熵因子,两者都影响环合作用的难易。由于这些因素相互作用,环合的难易度通常以三元、五元环大于四元、六元环的次序进行。由于三元和五元环环合的高速率是基于不同的因素,因此在某一特定条件下,预测哪一种环合更为迅速是不可靠的。六元环的环合速度通常低于五元环,但基于这点的断言也是冒险的,因为(表 11.4)在六元环中张力明显要小;然而,形成六元环时大得多的熵减小通常超过此张力。一个必须考虑的因素是热力学/动力学控制;因为六元环倾向于比五元环更稳定,它们的形成尽管不是动力学优势的,但却是热力学优势的。而且,由于焓与熵因子在 6:5 的平衡中以相反方向作用,可以预见这个平衡强烈地依赖于温度:由于 $K = e^{-\Delta H^\circ/RT}e^{\Delta S^\circ/R}$,当 ΔH° 有利于六元环,ΔS°

有利于五元环时，降低温度很显然应使平衡移向六元环。例如，甘油与异丁醛的缩醛反应；反应过程见图 11.7。

形成五元环的活化能较低，因此形成此环会更快(即它是动力学控制产物：$k_5 > k_6$)。然而，该反应是可逆的，六元环要稍微更稳定一些 ($K<1$)，所以一段时间之后它会变成主要产物(热力学控制产物；五元、六元环产物均以顺、反式异构体的混合物存在)。图 11.7(下方)表示的平衡中，由于焓有利于几乎无张力的六元环(而熵有利于更柔顺的五元环)，降低温度应使平衡移向六元环，而发现的事实也正是如此[42]。

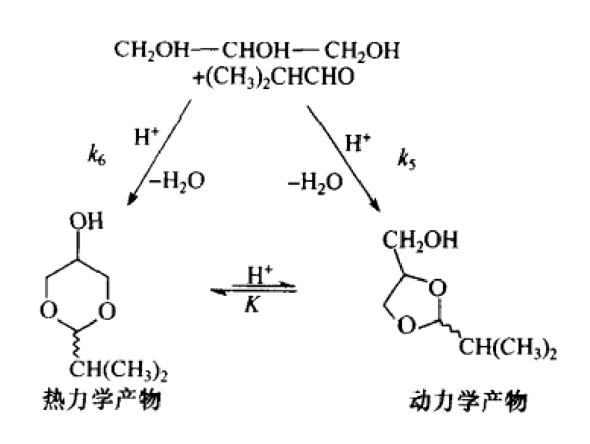


图 11.7　甘油与异丁醛的反应

11.3.3　随环上原子和取代基变化的环合难易度：Thorpe-Ingold 效应

中环中张力的主要来源之一是 CH_2 基团上氢原子的跨环斥力。因此可以预测，以杂原子(O、S 或 NH)或 sp^2 杂化的碳原子(C═O、—CH═CH—)取代 CH_2 将减小张力。在这种考虑中缺少热力学数据，但已经知道几个(不仅一个)这样元素的存在促进环合。因此，示于图 11.8 中的化合物酚醚环合速率在中环区域内并非显示出常规的最小值，而是随着环增大表现出几乎是单调的下降，到大环时达到恒定(曲线平台)[43]。

X—$(CH_2)_{n-4}$—Br　→　$(CH_2)_{n-4}$

X = O 或 CH_2

图 11.8　酚单-和二-醚的环合

另一个改变环上基团性质的有趣现象是“Thorpe-Ingold”效应，或“偕二烷基效应”[44]。在形成小环时，必定会发生 C—C—C 键角的显著减小(参阅上文)。然而由 Baeyer 假设的这些环中键角的减小(图 11.6)实际上并不太正确，因为丙烷的正常键角是 112.5°，而非 109.5°；因此该张力要大于 Baeyer 的计算值。当环合的片段，—$CH_2CR_2CH_2$— 或—$CH_2CR_2CH_2CH_2$— 上带有偕甲基 ($R = CH_3$) 或更大的烷基基团以取代 H 原子 (R＝H)时，情况将发生变化。这时被偕取代的碳原子类似于新戊烷上的中心碳原子；在此原子上，出于对称的原因，键角减小到 109°28′的四面体键角。这便减小了环合时造成的角变形(即张力)；换句话说，带有偕二烷基的

环合要比没有这种取代的环合更容易。虽然这个效应可能显得很小，但实际上确实有明显作用，如表 11.5 所显示的卤代醇环合[45]；这也可以在其他文献中见到。

表 11.5 氯醇环合的相对速率

化合物	相对速率
$HOCH_2CH_2Cl$	1
$HOCH_2CHClCH_3$	5.5
$CH_3CHOHCH_2Cl$	21
$HOCH_2CCl(CH_3)_2$	248
$(CH_3)_2COHCH_2Cl$	252
$(CH_3)_2COHCHClCH_3$	1 360
$CH_3CHOHCCl(CH_3)_2$	2 040
$(CH_3)_2COHCCl(CH_3)_2$	11 600

11.3.4 Baldwin 规则

1970 年，Eschenmoser 等[46]观察到 $\bar{Y}\text{+}CH_2\text{+}_4\overset{+}{X}—CH_3$ 类型的化合物不会发生分子内 S_N2 取代 [生成 $H_3C—Y\text{+}CH_2\text{+}_4X$]，因为亲核基团 Y^-和离去基团 X^+事实上不可能形成共线排布(图 5.38)。1976 年，Baldwin 在概括并扩展这一观察时，确切表述了以自己名字命名[47]的 Baldwin 环闭合规则。为了环闭合分类的目的，Baldwin 划分了“外”(*exo*)和“内”(*endo*) 两种情况，如图 11.9 所示[48]。以内(*endo*) 方式闭环时，在将要环合的链端的亲核试剂将自己连于链的另一端；以外(*exo*) 方式闭环时，连接发生在倒数第二个原子上，末端原子则保留在新生成环的

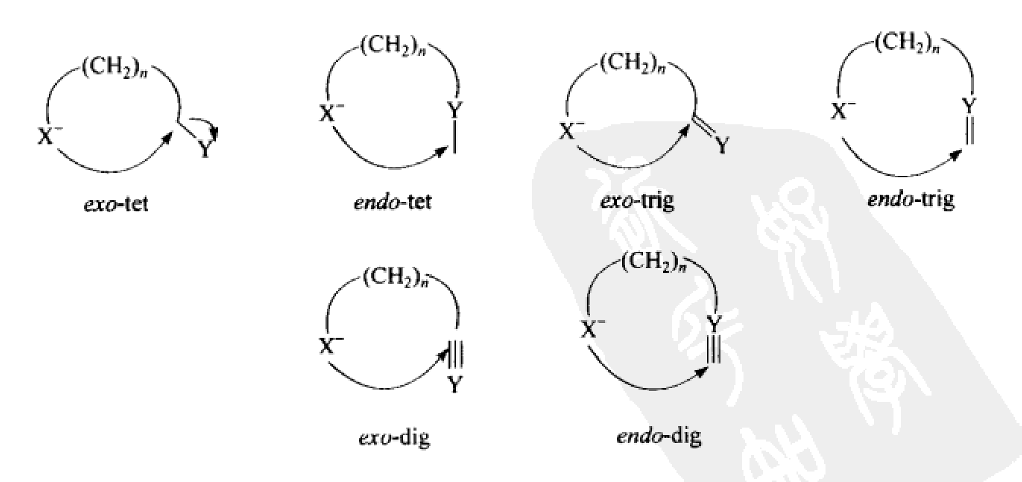


图 11.9 *exo*-和 *endo*-tet、-trig 及 -dig 环合实例

外边。反应还根据在环合中所涉及的是四面体原子的取代，还是加成到一个三角原子(sp^2 杂化)，或二角原子(sp 杂化)，而分为“tet”、“trig”或“dig”。最后，所形成环的大小由相应的数字编号标明。

这样，Eschenmoser 的例子将表明，6-*endo*-tet 反应是非优势的(注意这实际上并不是环闭合)，而且对于其他的 *n*-*endo*-tet 反应也是如此，此时 $n \leqslant 6$，这是由于进攻基团与离去基团极难达到合适的共线性(参阅上文)。另外，*n*-*exo*-tet 反应即使对于小的 *n* 值 (3～7) 也是有利的。

trig 反应的情况与之类似，尽管是出于不同的原因。根据 Bürgi-Dunitz 轨道[49](还可参阅 425 页)，亲核基团不是以垂直方向，而是以大约 109° 的角度向双键进攻。这一进攻角度再一次使得外 (*exo*) 比内 (*endo*) 更有利，因此，*exo*-trig 反应是优势的[47b,50]，而 *endo*-trig 反应对于五元环和更小的环是非优势的(在形成六元、七元环时未必如此)将不会令人感到吃惊。图 11.10 中的 **A** 即是一例。

图 11.10　Baldwin 规则的局限性

然而，在二角 (sp) 体系，亲核试剂进攻的角度似乎小于 90°，而不是 109°(sp^2) 或 180° (sp^3)[47a]。因此，在这种情况下，尽管 *exo*-dig 进攻对大环似乎是可能的，但对小环(3- 或 4-元环)却是非优势的；*endo*-dig 过程通常是优势的。

Baldwin 规则已经应用于多种反应：氧亲核试剂的共轭加成[51]、酮烯醇的桥环烷基化[52]以及分子内羟醛缩合[53]。然而，该规则或许不适于非协同反应，如二氧戊烷环闭合的第二步(图 11.10，**B**)，这里涉及碳氧正离子中间体[48]。

11.4　六元环化合物化学的构象特征

11.4.1　环己烷

三元环必定是平面的，但所有其他环(自四元环始)是非平面的，因此它们会呈现出影响物理和化学性质的重要构象特征。我们首先考虑六元环，这不仅是因为它广泛地存在于自然界以及纯合成物中，还因为它的构象比较小或较大的环更易于研究。这是因为众所周知的环己烷椅式构象位于一个颇深的能量低谷，以至于环周边的化学变化不可能改变环本身的构象［除了可能发生的椅式翻转(参阅下文)］。的确，正是由于椅式构象异构体的刚性，使得环己烷的熵比起人们在环烷同

系物的恒定熵增加基础上计算要低得多。

如我们所见，Baeyer 认为环己烷是一个张力的平面分子，但在几乎 100 年前 Sachse 就意识到，它可能是椅式或船式形状(图 11.11)，并且没有张力[31]。Sachse 在发表他的开创性文章后不久便去世了(1893 年)，他的思想也随他而去。但就在四分之一世纪后 Mohr[54] 又重新使 Sachse 的思想受到关注。Sachse 建议的困难在于：按照 1890 年就为人所知的刚性椅式模型，环己烷应该给出两种不同的环己基衍生物，如六氢苯甲酸(用现在的术语)一个是平伏键取代的，另一个是直立键取代的。然而由于现在我们所知道的可以理解的原因(详细内容参阅下文)，这样的异构体那时是绝不可能发现的，被广泛使用的课本里曾这样描述[55]："六氢苯甲酸两种形式的不存在，使得 Sachse 的想法站不住脚"。很久以后人们才认识到，围绕单键的旋转(环己烷翻转便是这种类型的一个过程，它使得六氢苯甲酸的两种形式发生互变)可以非常迅速，尽管不是瞬时的。很久以后[56]，一本著名教材的错误正好相反："在两种异构体之间似乎存在一个平衡，两种模型从一种迅速振动成另一种，净平均结果便是一个平面分子"。事实上，正如在 2.1 节中所指出的，直立和平伏单取代的环己烷是光谱上显著不同的分子；事实上，氯代环己烷的平伏键异构体已经以纯晶体形式获得，直立键异构体也已在结晶母液中富集；两种构象异构体在 $-150℃$ 下都相当稳定[57]。

船式　　椅式

$\theta = 111.4°$　　$\omega_1 = 54.9°$　$\omega_2 = 65.1°$

图 11.11　环己烷

椅式构象异构体中，H 为直立键氢原子；H̲ 为平伏键氢原子

1920～1940 年所做的大量物理、化学实验大大推进了环己烷实际上是椅式形状分子的推断，但直到 Barton[58] 开创性的文章发表之后，椅式构象的物理、化学结果才被充分认识。正是这些结果成为本节的主要内容；引向 Barton 深刻见解的更早期发现的详尽历史在别处已有论述[22,59~61]。

用以确定环己烷椅式形状方法中最著名的当属 Hassel 使用的电子衍射法[62]。将这项技术应用到环己烷本身[63,64]时，确定了该分子是一个稍平的椅式分子：键角(1971 年测定)$111.4° \pm 0.2°$，环上的扭转角 (C—C—C—C) 为 $54.9° \pm 0.4°$[65]。该键角大于四面体键角，但小于丙烷中的"标准"(如最优)键角，$112.4°$；扭转角偏

离了 60° 的最佳角度。关于偏离最佳值的一个解释是：在丙烷中，键角的变形与扭转是相互独立的，因此键角可以扩大并超过四面体键角，而扭转角仍保持或接近 60° 的最佳值。在环己烷中，由于环的限制[66]这是不可能的：如果键角超过四面体键角，则环内扭转角必须要减至 60° 以下。这样的下降将导致扭转张力，这是被阻止的；当达到键角稍微“小”一些（111.4°，而非 112.4°），扭转角也稍微“小”一些（54.9°而非 60°）这种折中时，总张力被最小化。

环己烷中键角 θ 和相邻扭转角 ω 有如下普遍关系[67]：$\cos\omega = -\cos\theta/(1+\cos\theta)$。这样，对于一个近于四面体的键角，每 1° 的键角变化将引起 2.5° 扭转角的变化。

接近 54.9° 的跨环扭转角给它（外部的）顺式排布氢原子的 H—C—C—H 扭转角带来了 60°～54.9°，以及给反式双直立排布的氢原子带来了 180°～174.9° 的减小，但给相应的处于反式双平伏的氢原子带来了 −60°～−65.1°的增加（参见图 11.11）。根据 Karplus 关系式（图 10.26），上述结果对环己烷邻位偶合常数具有重要影响。对此在后续章节中将做讨论。

环己烷有两组几何上不同的氢原子，其中 6 个沿分子的 S_6 轴依次指向上和下方（它的对称点群是 $\mathbf{D}_{3d}$），这样的原子被称为直立 (a) 键氢原子；另外 6 个氢原子交替分布在垂直于 S_6 轴的“赤道”平面上（不是一个对称平面！），它们称作平伏 (e) 键[68]（图 11.11）。直立氢原子彼此间是同位的，因为通过对分子进行对称轴操作（C_3、C_2）可以重合；平伏氢原子之间亦是如此。然而，直立键组与平伏键组氢原子间是非对映异位的，两种氢原子既不能通过对称轴，也不能通过对称面相关联。

Sachse 已经认识到，环己烷的环可以由一种椅式翻转成另一种椅式（图 11.12）（正如 Hassel 后来所说的“snap over”或“翻转”）。尽管他不清楚这个过程的难易程度，但称这一运动为“变形”（version）。如今使用更多的是“环翻转”（ring inversion）或“环逆转”（ring reversal）这些术语。当环翻转发生时，直立键氢原子组变成平伏的，而平伏组又变成直立的；也就是说，这两个非对映异位氢原子组交换了位置：拓扑化（topomerization，参阅第 8 章）发生了。正如 8.4.4 节所解释的，通过动力学（变温）核磁共振方法可以探测这一过程并测量翻转能垒。环己烷的翻转能垒已用此方法多次测定[69,70]，最精确的数据来自环己烷-d_{11}的测定：对于动力学参数的“最佳总值”是：在 −50～−60℃，$\Delta G^{\ddagger} = 10.25$ kcal/mol（42.9 kJ/mol），$\Delta H^{\ddagger} = 10.7$ kcal/mol（44.8 kJ/mol），$\Delta S^{\ddagger} = 2.2$ cal/(mol·K)［9.2 J/(mol·K)］；即在 25℃ 下 $\Delta G^{\ddagger} = 10.1$ kcal/mol（42.3 kJ/mol）[71]。这一能垒由力场方法[69,72]计算的值与实验测定值在相同范围之内。环翻转的活化络合物可能更接近于图 11.13 所描述的半椅式，但实际上它相当地柔顺，这里相当大的正的活化熵即是证明。

这里可能有三方面的因素对可观的正 $\Delta S^{\ddagger}$ 做出贡献：①过渡态比起始的环己烷的对称性要小得多，环己烷的对称数 $\sigma = 6$，因而具有 $-R\ln 6$ 的对称熵。②活化络合物具有许多能量几乎相等的状态，因而具有可观的混合熵，其中包含了由于半

椅式是外消旋混合物而导致的熵。③半椅式具有多个低卧式振动模式,它对振动熵做出贡献(此点与上一点有关)。

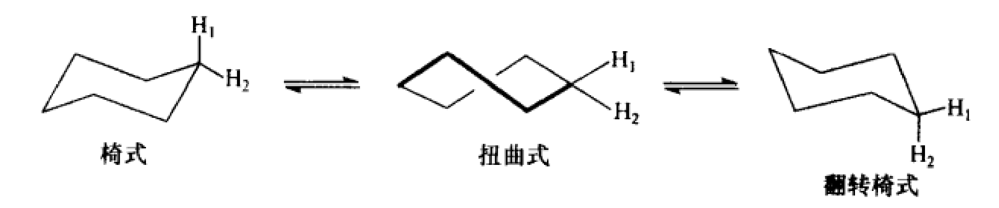


图 11.12 环己烷的翻转(逆转)

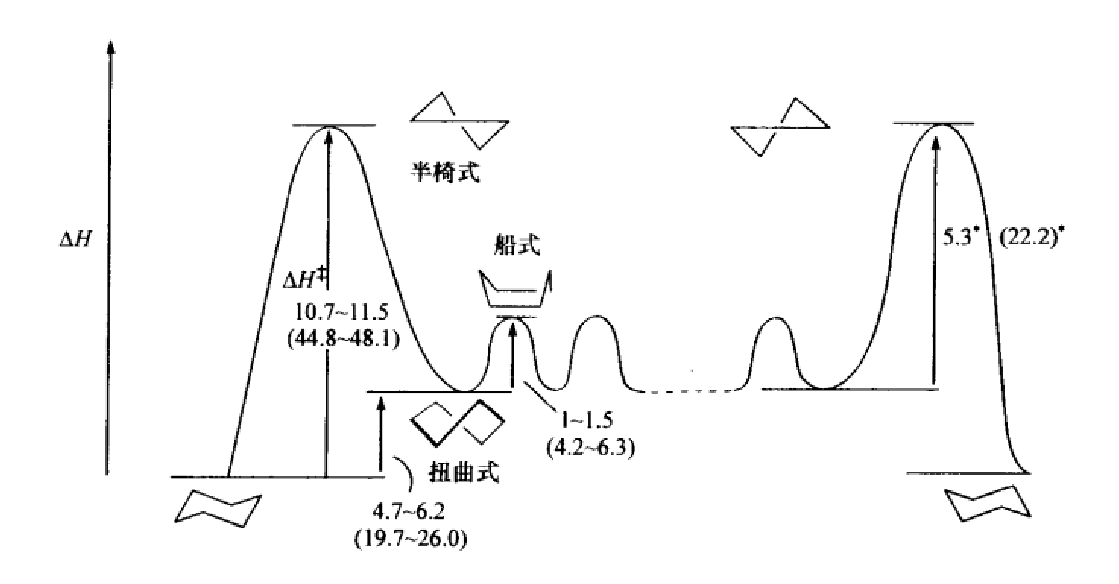


图 11.13 环己烷环翻转的能量变化图 [$\Delta H^{\ddagger}$kcal/mol(kJ/mol)]

* 表示假定 $\Delta S^{\ddagger}=0$

如图 11.12 所示,环己烷椅式翻转的过程不是一步[73]。这个翻转首先产生一个中间体,此中间体在第二步中与第一步能量相等,并变成翻转的椅式。模型操作倾向于认为,中间体为 Sachse 船式构象,但力场计算认为这是极不可能的;中间体几乎可以肯定是图 11.12 和图 11.13[74]中描述的扭船式。从稍微变形的船式而来的这个构象异构体不如椅式构象异构体稳定,根据各种不同的间接实验测定,其 ΔH° 为 4.7~6.2 kcal/mol(19.7~26.0 kJ/mol);大多数力场计算的结果也在这一范围[25,72,74,75]。从计算结果人们还倾向认为真正的船式比扭船式的能量高 1~1.5 kcal/mol(4.2~6.3 kJ/mol);很显然这是两个不同扭船式构象异构体互变时的能量最高点。

11.4.2 一取代环己烷

在单取代环己烷中,图 11.12 所示的拓扑化过程变成了涉及两个非对映异构体的互变过程(图 11.14)[76]。像环己烷本身的翻转一样,这个过程非常迅速,大多数情况下它的速率接近于环己烷的翻转速率(在室温下大约为 2×10^5/s)。这

个结果解释了为什么分离如图 11.14[57] 所示类型的构象异构体需要在接近 −150℃ 条件下进行，同时也解释了为什么 Sachse 同时代的人认为在环境温度下可以观察到这种异构体的观点是错误的。事实上，单取代环己烷的构象异构体尚未在室温下分离得到过，几个相反的主张随后就被否定了(也可参阅 213 页)。尽管如此，图 11.14 描述的平衡是非常真实的，大多数单取代环己烷是两种构象的混合物，其中取代基处于平伏键的构象占优势[62]。这个现象可以由室温下的 IR 谱很容易地阐明 [例如，溴代环己烷(图 11.14，X = Br)显示，C—Br 的伸缩振动[77]在平伏键异构体中是 685 cm^{-1}，而直立键的吸收位置在 658 cm^{-1}]，在 −50℃ 下使用 NMR 光谱可以观察到两个构象异构体完全不同的核信号[78,79]。实际上，正如在第 10 章中已经描述过的，上述两种方法都可以用于图 11.14 所示平衡的定量测定：观察 IR 光谱[80] 中吸收带区域随温度的变化可以定量测定 ΔH° [参见方程 (10.5)]。通过 NMR 光谱直接测定图 11.14 中所示两个物种的信号强度而给以定量化。由这些信号强度的比值给出 K 值，从而得到 ΔG°。无论是 ^{1}H 还是 ^{13}C(或在氟化物中，^{19}F) NMR 光谱均可以用于此目的。^{1}H NMR 光谱的应用有一定局限性，这是因为两种构象异构体的信号在一个异构体内或两个构象异构体间往往很宽，且分辨率差，除了与 X 偕碳上的质子 (CHX) 信号可能例外。因此，^{13}C NMR[81] 光谱更具优越性；在室温下 $C_6H_{11}X$(图 11.14)通常表现出四个不同的 ^{13}C 信号 [C(2,6) 和 C(3,5) 是对映异位的，所以是等时的]，在更低的温度下(−80℃ 或更低)，经常可以独立观察到两个异构体的 8 个核磁信号。这个发现使我们可以算出四个不同的 K 值，它们的吻合程度反映了测定的精确度。

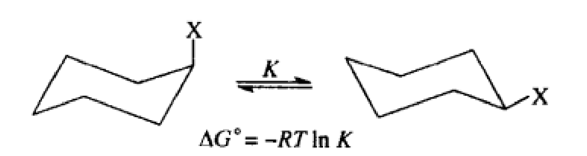


图 11.14　单取代环己烷的构象翻转

由于信号范围的测量必须在刚刚低于融合温度下进行，因而 NMR 方法通常在 −80 ~ −100℃ 区域内得到 ΔG°。然而由它却不能测定 ΔH° 和 ΔS°，它们要求在一个相当宽的温度范围精确测量 K 值。遗憾的是，可用的温度范围非常有限，上限是开始融合的温度，下限是溶质或溶剂或两者结晶的温度。因此经常报道的是在低温下测定的 ΔG° 值，好像与 25℃ 时的值相同，这意味着 $\Delta S^\circ = 0$ 和 ΔH° 与温度无关。然而这些假设都不可能是正确的。

通常优先选择在 25℃ 时测量 ΔG°，因为这更接近于人们进行物理、光谱、药理性质以及合成、反应机理等研究的温度。原则上，构象组成可以应用 Winstein-Holness 方程[方程(10.15)]在任何温度下测量，该方程适用于具有两种构象的环己烷基体系(图 11.14)，并可以推广到任何其他合适的性质 P，变成：

$$P = n_E P_E + n_A P_A \tag{11.1}$$

或

$$K = n_E / n_A = (P_A - P) / (P - P_A) \quad (11.2)$$

式中：n 是摩尔分数；下标 E 和 A 分别指平伏和直立构象异构体。实际上，除了动力学[82]和偶极测量(此处 $P = \mu^2$ 是极化度，μ 是偶极矩)之外的第一个应用[82]是在 NMR[83]中，应用于化学位移 δ 和偶合常数 J，给出 $\delta = n_E\delta_E + n_A\delta_A$ 和 $J = n_E J_E + n_A J_A$；也就是说，如图 11.14 所示的平衡系统中的化学位移观察值与偶合常数观察值是每个构象体相应常数的权重平均值。应用方程(11.2)(参阅 365 页)的形式就成为

$$K = (\delta_A - \delta)/(\delta - \delta_E) = (J_A - J)/(J - J_E) \quad (11.3)$$

遗憾的是，室温下纯构象异构体的 δ_A 和 δ_E 位移值不易获得；由于化学位移随温度的变化非常大，不能认为它们等同于低温下的化学位移。偶合常数的情况要好得多，它与温度变化几乎无关，因而如果低温下测量的 J_E 和 J_A 可知的话[71b]，就能用 J 值来估算室温的 K 值。过去这个方法仅限于质子光谱，但随着 ^{1}H-^{13}C偶合常数[84]可获得性的增加[84]，发现这个方法可扩展到 ^{13}C NMR。

更普及、但不太可靠的方法是使用模型化合物来确定 $\Delta G°$。有一些化合物可以固定为单一的构象，在这种构象中，取代基 X 或是严格地处于平伏键，或是严格地处于直立键。这种限制或由“构象锁定”(conformational locking)，如在反-十氢化萘-2-醇中(图 11.15，**A**，R 或 R′ = OH)，或由“构象偏倚”(conformational biasing)，如在顺-和反-4-叔-丁基环己醇(图 11.15，**B**，R 或 R′分别为 OH)产生。在 Barton 的经典文章[58]里有许多构象锁定的化合物，他研究了一些直立和平伏取代的环己烷化合物的物理和化学性质。然而，也许是因为考虑到距离连接 X 的碳原子两和三个位置的双取代基可能影响反应性，这种方法在定量工作里用得不太多，偏倚模型[82](biased model)的原型是 4-叔-丁基取代的化合物(图 11.15，**B**)；这类型化合物也称之为“anancomeric”[58]，意思是“固定在一种构象”(该词由希腊语 anankein 而来，意为被某种命运或法律所固定)。这种类型的模型可以用来确定适当的直立或平伏参数，如各种核的化学位移、偶合常数、偶极矩、酸的 pK_a 值以及用于 IR 测定的消光系数(关于综述，参阅文献[59])。

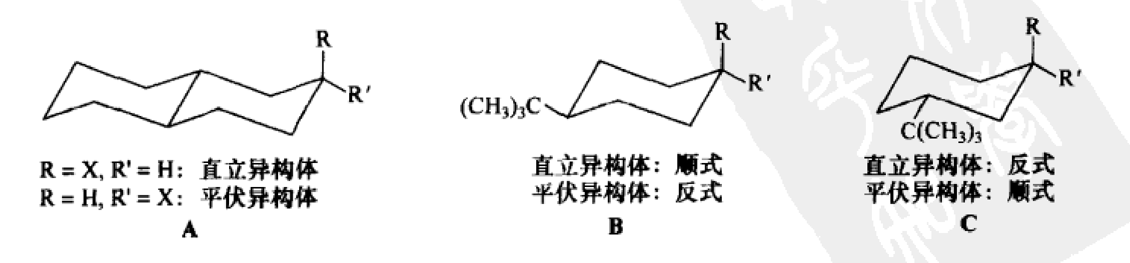


图 11.15 构象锁定(**A**)和构象偏倚的(固定构象：**B** 和 **C**)化合物

除低温 NMR 光谱之外的另外两种方法被广泛应用于测定构象平衡(图 11.14)。一种是构象锁定模型[86a](图 11.16)的化学平衡,它基于 Barton 的见解[85],也就是平伏键取代的异构体通常比直立取代的异构体更稳定。由于这个平衡是一个顺-反非对映异构体的平衡,因而它要求化学介入。使得这种方法获得成功的一个明确条件是,这种平衡的建立必须清晰,也就是没有明显的副反应。第二个条件与图 11.16 和图 11.14 对应,它依赖于占据基团(holding group)的无害性,此时,实验证明 4-叔-丁基确实是令人满意的取代基。

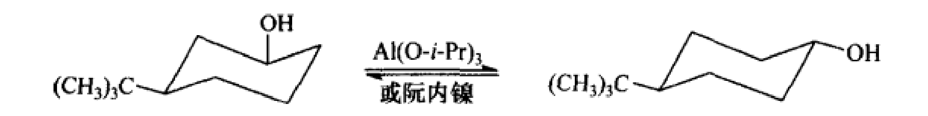


图 11.16　用于测定构象能的化学平衡

表 11.6 总结了各种常见取代基的“构象能”,ΔG° 或“A 值”[82](图 11.14)。由于几乎所有的 ΔG° 值都是负的,所以我们发现以 $-\Delta G^\circ$ 列表较方便。更详尽的列表汇集在其他文献中[76,87~89]。仔细观察卤素的数据可以发现,ΔG° 不是取代基大小的唯一函数。随着卤素变大(即它们的 van der Waals 半径增大),C—X 键变长(即键的长度也增加),这样 X 与碳原子以及 C(3,5) 上氢原子的距离加大,尤其是与同向直立键氢原子的距离加大(直立键取代基的拥挤主要归因于它)。这个结果导致一种被增强的补偿形式,这是由于具有较长键的取代基可以从由偏平的环己烷引起的向外弯曲中获益(杠杆原理)。原子越大(在周期表下面部分),则它们也越软,或者说越易极化,因此这些原子的 van der Waals 势能(London 力)吸引力部分就越重要(参阅 2.6 节),它或许是它们明显低的构象能值的贡献因素。

表 11.6　构象能[1)]

基团[2),3)]	构象能		t/℃
	kcal/mol	kJ/mol	
D	0.006	0.025	25
T	0.011	0.046	−88
F*	0.25~0.42	1.05~1.75	−86~ −93, −25
Cl*	0.53~0.64	2.22~2.68	−80~ −93, 25~27
Br*	0.48~0.67	2.01~2.80	−81, 25~27
I*	0.47~0.61	1.97~2.55	−78, −93, 25
$OH(C_6H_{12})$*	0.60	2.51	25
$OH(CS_2)$	1.04[4),5)]	4.35[4),5)]	−83
$OH(CH_3CHOHCH_3)$	0.95	3.97	25
OCD_3*, OCH_3	0.55, 0.58, 0.63, 0.75	2.30, 2.43, 2.64, 3.14	−82, −93
$OC(CH_3)_3$	0.75	3.14	36

续表

基团[2),3)]	构象能		t/℃
	kcal/mol	kJ/mol	
OC_6H_5	0.65	2.72	−93
$OC_6H_4NO_2$-p^*	0.62	2.59	−93
OC_6H_4Cl-p^*	0.65	2.72	−93
$OC_6H_4OCH_3$-p^*	0.70	2.92	−93
OCHO	0.27, 0.60[4)]	1.13, 2.51[4)]	25, −80～−93
$OCOCH_3^*$	0.68, 0.71, 0.79, 0.87	2.85, 2.97, 3.31, 3.64	25, −90 ± 3
$OCOCF_3$	0.68, 0.56	2.85, 2.34	25, −88～−93
$OCOC_6H_5^*$	0.5[4)]	2.09[4)]	−92 ±1
$OCONHC_6H_5^*$	0.77	3.22	−91
$OSO_2C_6H_4CH_3$-p	0.50[4)]	2.09[4)]	−80～ −83
OSO_2CH_3	0.56	2.34	−88
ONO_2	0.59, 0.62[4)]	2.47, 2.59[4)]	25, −101
$OSi(CH_3)_3$	0.74	3.10	−103
SH	1.21[4)]	5.06[4)]	−80
SCD_3, SCH_3	1.04[4)]	4.35[4)]	−79～−100
SC_6H_5	1.10～1.24	4.60～5.19	−80
$SOCH_3$	1.20	5.02	−90～−100
SO_2CH_3	2.50	10.5	−90～−100
SCN	1.23	5.15	−79
SeC_6H_5	1.0～1.2	4.2～5.0	−50
$SeOC_6H_5$	1.25	5.23	−60
TeC_6H_5	0.9	3.7	−30
NH_2(甲苯-d_8: $CFCl_3$)	1.23, 1.47[4)]	5.15, 6.15[4)]	−80～−100
NH_2($CH_3OCH_2CH_2OH/H_2O$)	1.7	7.1	20
NH_3^+	1.7～2.0	7.1～8.4	20～25
$NHCH_3$($CFCl_3$-$CDCl_3$)	1.29	5.40	−80
$N(CH_3)_2$($CFCl_3$-$CDCl_3$)	1.53	6.40	−90
$N(CH_3)_2$($CH_3OCH_2CH_2OH/H_2O$)	2.1	8.8	20
$NH(CH_3)_2^+$	2.4	10.0	20
$NHCOC_6H_5$	1.6	6.7	−90
NC	0.20[4)]	0.84[4)]	−80～−93
NCO	0.44, 0.51	1.84, 2.13	−70～−80
N_3^*	0.45～0.62	1.88～2.59	−183, −93
NCS	0.25[4)]	1.05[4)]	−79～−93
$N{=}CHCH(CH_3)_2$	0.75	3.14	32
$N{=}C{=}NC_6H_{11}$	0.96	4.02	−80

续表

基团[2),3)]	构象能		t/℃
	kcal/mol	kJ/mol	
NO_2^*	1.1[4)]	4.8[4)]	−80～−90, 25
PH_2	1.6	6.7	−90, 27
$P(CH_3)_2$	1.5, 1.6	6.3, 6.7	−90, 27
$P(C_6H_5)_2$	1.8	7.5	37
PCl_2	1.9, 2.0	7.9, 8.4	−90, 27
$P(OCH_3)_2$	1.9; 1.5	7.9; 6.3	−90, 27
$O{=}P(C_6H_5)_2$	2.46	10.3	−80
$S{=}P(C_6H_5)_2$	3.13	13.1	−102
CHO	0.56～0.73, 0.8	2.34～3.05, 3.35	25
$COCH_3$	1.02, 1.21, 1.52	4.27, 5.06, 6.36	−100, 25
CO_2H	1.4	5.9	25
CO_2^-	2.0	8.4	25
CO_2CH_3	1.2～1.3	5.0～5.4	25, −78
CO_2Et	1.1～1.2	4.6～5.0	25
COF	1.4～1.7	5.9～7.1	25
$COCl^*$	1.3	5.4	25
CN^*	0.2	0.84	−79～−95
$C{\equiv}CH$	0.41～0.52	1.71～2.18	−91
$CH{=}CH_2$	1.49, 1.68	6.23, 7.0	−100
$CH{=}C{=}CH_2$	1.53	6.40	−80
CH_3^*	1.74	7.28	27
CD_3	0.0115[6)]	0.048[6)]	25－27
$CH_2CH_3^*$	1.79	7.49	27
$CH(CH_3)_2^*$	2.21	9.25	27
$C(CH_3)_3$	4.7; 4.9	19.7; 20.5	−120
CH_2Br	1.79	7.49	27
CH_2OH	1.76	7.36	27
CH_2OCH_3	1.72	7.20	27
CH_2CN	1.77	7.41	27
$CH_2Si(CH_3)_3$	1.65	6.90	27
$CH_2Sn(CH_3)_3$	1.79	7.49	27
$CH_2Pb(CH_3)_3$	1.81	7.57	27
CH_2HgOAc	2.05	8.57	27
CF_3	2.4～2.5	10.0～10.5	27
C_6H_5	2.8[4)]	11.71[4)]	−100, 700
$CH_2C_6H_5$	1.68	7.03	−71
C_6H_{11}	2.2	9.2	36

续表

基团[2),3)]	构象能		t/℃
	kcal/mol	kJ/mol	
SiH_3	1.45; 1.52	6.07; 6.36	-85, 75
$Si(CH_3)_3$	2.5	10.5	33
$SiCl_3$	0.61	2.55	-80
$Ge(CH_3)_3$	2.1	8.8	-70
$Ge(C_6H_5)_3$	2.90	12.1	未给出
$Sn(CH_3)_3$	1.0[4)]	4.2[4)]	-69～-90
$Sn(i\text{-}Pr)_3$	1.10	4.6	未给出
$Sn(CH_3)_2C_6H_5$	1.08	4.5	未给出
$SnCH_3(C_6H_5)_2$	1.20	5.02	未给出
$Sn(C_6H_5)_3$	1.44	6.0	未给出
$Pb(CH_3)_3$	0.67	2.80	-69
HgOAc	0, -0.3	0, -1.3	-79, -90
HgCl	-0.25	-1.05	-90
HgBr	0[4)]	0[4)]	-79
$MgBr(Et_2O)$	0.78	3.26	-75
$MgC_6H_{11}(Et_2O)$	0.53	2.22	-82

1) 对于所有列于表中的能量值的所有文献列于文献[90]的 697 页。

2) * 标出的数据意为 ΔH° 和 ΔS°，在原始文献可以获得。

3) 溶剂被置于括号的情形是可以观察到大的溶剂依赖性。

4) 平均值;给出的所有值在彼此实验误差之内。

5) 乙醇可能已发生自聚合(寡聚)。

6) CH_3 和 CD_3 的差值:CD_3 比 CH_3 有较小的平伏优势。

OX [X=H、CH_3、Ac、Ts、$Si(CH_3)_3$ 或 $C(CH_3)_3$] 的构象能随着 X 的改变几乎不发生改变。推测是由于，当 OX 处于直立位置时，X 基团可以转动而指向远离环的方向。最糟的是这将降低直立 OX 旋转构象异构体(rotamer)的数目，从而产生熵值的小幅下降。OH 本身表现出大的溶剂效应，$-\Delta G^\circ_{OH}$在可以形成氢键的溶剂(如在异丙醇中)里明显大于在不能形成氢键的溶剂里(如环己烷)。在 CS_2 中通过低温核磁获得的 OH 值似乎偏离基线;这种情况使人有理由怀疑，在大约 0.2 mol/L 的环己醇溶液(适用于 NMR 实验的浓度)中，在 -80℃ 时通过分子间氢键使溶质发生了强烈寡聚，因此测量的 $-\Delta G^\circ$ 不是单体醇的值。

SH 的 $-\Delta G^\circ$ 值比 OH 的值稍大一些。SCH_3 的值要小一些;$SOCH_3$ 的值与 SCH_3 相近，但 SO_2CH_3 的值相当大。据推测，前三个基团以它们的孤电子对面对环，这样很显然不会有太大的排斥力，但 SO_2CH_3 必须以 O 或 CH_3 部分(可能是前者)面对环，如此一来立体上就显得很困难。出于和 OH/OCH_3 情形相同的原因，NH_2、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$ 系列的 $-\Delta G^\circ$ 变化也很小。但 $(CH_3)_3\overset{+}{N}$如所预期的，具

有很大的 $-\Delta G°$值(太大以致无法测量)。PR_2 的值与 NR_2 处于同一量级;可以看到周期表中 14(ⅣA) 和 17(ⅦA) 族中的元素由上而下 $-\Delta G°$ 减小,而 15(ⅤA) 和 16(ⅥA) 族的不明显,尽管在后两族中仅有前两个元素的数据。线形取代基,如—NC、—NCO、—N_3、—CN 及—C≡CH,正如所预料的那样具有小的构象能值,而对于那些平面型的基团,如—COR、—CO_2R、—CH=CH_2,其值处于线形基团与四面体基团之间,如 CH_3。在这个系列中,乙烯基拥有最大的构象能;很显然,当它处于直立位时,其中的一个 β-氢原子(甲撑)强烈地干扰环己烷中的一个平伏环氢原子。

sp^2 杂化基团的取向是使它们的平面一侧面向环,换句话说,取代基的平面垂直或几乎垂直于环己烷的平分平面。在直立位苯基的情形中,这种旋转构象尽管是最佳的,但却迫使苯基的邻位氢原子 (o-H) 与椅式环己烷[91]的两个相邻的平伏氢原子拥挤在一起[图 11.17(a)];这便解释了苯基的高构象能值(表 11.6);相反,平伏苯基在椅式环己烷的平分面上最稳定[图 11.17(b)],此时避免了非优势 o-H/e-H 的相互作用(也可参阅 2.6 节和图 2.15)。

(a)　(b)

图 11.17　苯基环己烷的平伏和直立构象异构体

$\Delta G° = -2.87$ kcal/mol(12.0 kJ/mol)

甲基环己烷中的甲基构象能(一个关键数据,参阅文献[81])已由低温^{13}C NMR 测定[92]。由于在实验的温度范围 (140～195 K) 内直立构象异构体的贡献只有大约 1%,因而有必要使用^{13}C-富集物来观察这一少数异构体的甲基峰(经过仔细反复检查[93]的甲基参数列于表 11.7 中)。手边有了甲基的数值,乙基、异丙基的数值就可以通过"补偿法"[94]来确定[92b]。以顺-1-烷基-4-甲基-环己烷作为低温 NMR 的研究对象(图 11.18)。合理假设 CH_3 和 R 的构象能具有加和性,于是便有 $\Delta G° = \Delta G_R - \Delta G_{CH_3}$,这里 $\Delta G°$ 是图 11.18 所示过程的自由能变化;因此 $\Delta G_R = \Delta G° + \Delta G_{CH_3}$。

图 11.18　补偿法

表 11.6 中一些取代基的热力学参数(ΔH° 和 ΔS°)已经测定;在这种情形中 ΔG° 值被标上了星号:ΔH° 和 ΔS° 可以从文献[90]中所引用的原始文献中查得。

CO_2^- 和 CO_2H、NH_3^+ 和 NH_2 的差别值得注意;在这两种情形中离子的 $-\Delta G^\circ$ 远大于不带电荷的基团。解释这种现象的一种方法是:离子位于直立位时被溶剂化膨胀,因而比中性基团更易受到空间排斥作用。另一种补充解释暗示:由于拥挤,直立取代基比平伏取代基更不易溶剂化,因而当它被溶剂化时比任何带电荷的基团从自由能的减小中获益更小(当然,在 NH_3^+/NH_2 的情形中,额外的氢的空间效应也对前者较大的 $-\Delta G^\circ$做出贡献)。真正的原因可能介于两者之间。

表 11.7 烷基的构象热力学参数

烷基	$-\Delta H^{\circ}$ 1)		$-\Delta S^{\circ}$ 2)		$-\Delta G^{\circ}_{25}$ 1)	
	实验值	计算值	实验值	计算值	实验值	计算值
CH_3	1.75 (7.32)	1.77 (7.41)	−0.03 (0.13)	0 (0)	1.74 (7.28)	1.77 (7.41)
C_2H_5	1.60 (6.69)	1.69 (7.07)	0.64 (2.68)	0.61 (2.55)	1.79 (7.49)	1.87 (7.82)
$(CH_3)_2CH$	1.52 (6.36)	1.40 (5.86)	2.31 (9.67)	2.18 (9.12)	2.21 (9.25)	2.05 (8.58)

1) 每摩尔千卡 (kcal/mol);括号中的值为每摩尔千焦 (kJ/mol)。

2) 每摩尔每开尔文卡[cal/(mol·K)];括号中的值为每摩尔每开尔文焦[J/(mol·K)]。

11.4.3 二取代和多取代环己烷

1,2-、1,3-和 1,4-二取代环己烷均以顺式和反式异构体存在(11.1 节)。当两个取代基完全一致时,顺式-1,2 和顺式-1,3-取代的异构体是内消旋的,而相应的反式异构体是手性的。在 1,4-二取代系列中,无论取代基是否相同,顺式和反式异构体都是非手性的。

当人们考虑构象因素时,情况变得有些复杂。1,4-二甲基环己烷示于图 11.19。顺式异构体以两种不可区分的构象异构体等物质的量混合物的方式存在。它的立体能(参阅 2.6 节,20 页)是直立甲基的立体能,大小为 1.74 kcal/mol(7.28 kJ/mol)。它没有对称性(对称点群 $\mathbf{C_s}$;$\sigma=1$)和混合熵,因为两种构象异构体是可重合的。反式异构体由两种构象异构体组成,优势的 e,e 和极少的 a,a,由于 a,a 具有两个直立的甲基,因而具有比 e,e 高 2×1.74 即 3.48 kcal/mol(14.56 kJ/mol) 的能级。这样在 25℃ 时 Boltzmann(玻耳兹曼)分布相应于 99.7% 的 e,e 式和 0.3% 的 a,a 式(温度越低,直立构象异构体越少,温度升高,它的量增加)。这样使用方程(11.1)($P=H$) 即可导出一个 $0.997\times 0 + 0.003\times 3.48$ 或 0.01 kcal/mol(0.04 kJ/mol) 的总构象焓。对称性熵为 $-R\ln 2$(对称点群 $\mathbf{C_{2h}}$;$\sigma=2$)或 −1.38 cal/(mol·K)[(−5.76 J/(mol·K)],两种构象异构体的混合熵是 $-R(0.997\times\ln 0.997+0.003\times\ln 0.003)$或 0.04 cal/(mol·K)[0.17 J/(mol·K)]。然后人们计算出两个非对映异构体

(1.74 − 0.01) 或 1.73 kcal/mol(7.24 kJ/mol) 的焓差和 −0.04 + 1.38 或 1.34 cal/(mol·K)[5.59 J/(mol·K)]的熵差,焓值更利于反式异构体,而熵有利于顺式。实验数据和计算值示于表 11.8。必须牢记的是,甲基的构象能值 1.74 kcal/mol(7.28 kJ/mol) 是液相的数值,正如对丁烷构象异构体(344 页)的解释,由于蒸发热差,气相的焓差值(表 11.8)不同于液相的焓差值。

顺式　　　　反式

图 11.19　1,4-二甲基环己烷

表 11.8　非对映二甲基环己烷间的焓、熵和自由能差[1)]

能量或熵差		二甲基环己烷 1,2 (液)		1,2 (气)	1,3 (液)		1,3 (气)	1,4 (液)		1,4 (气)
$-\Delta\Delta H^\circ$	计算值[2)]	1.71			1.74			1.73		
	实验值[2)]	1.5		1.9	1.7		1.94	1.63		1.89
	计算值[3)]	7.17			7.28			7.24		
	实验值[3)]	6.4		7.8	7.2		8.1	6.8		7.9
$-\Delta\Delta S^\circ$	计算值[4)]			1.27			1.38			1.34
	实验值[4)]	0.22		0.74	0.88		1.05	0.74		1.10
	计算值[5)]			5.31			5.77			5.59
	实验值[5)]	0.9		3.1	3.7		4.4	3.1		4.6
$-\Delta\Delta G^\circ_{25}$	计算值[2)]									
	实验值[2)]	1.48	1.46[6)]	1.65	1.46	1.47[6)]	1.63	1.41	1.43[6)]	1.58
	计算值[3)]									
	实验值[3)]	6.2	6.11[6)]	6.9	6.1	6.15[6)]	6.8	5.9	5.98[6)]	6.6

1) $-\Delta\Delta H^\circ$、$-\Delta\Delta S^\circ$ 和 $-\Delta\Delta G^\circ$ 的实验值来自文献[29],p. n～2100(生成焓,生成熵和生成自由能差:1,2 和 2,4: 顺式 ⇌ 反式;1,3: 反式 ⇌ 顺式)。

2) 千卡每摩[尔] (kcal/mol)。

3) 千焦每摩[尔] (kJ/mol)。

4) 以吉布斯,即卡·每摩[尔]·每开[尔文] [cal/(mol·K)]。

5) 以焦[耳]·每摩[尔]·每开[尔文] [J/(mol·K)]。

6) 自文献[95]的 298K 下的 $\Delta\Delta G^\circ$ 实验值。由于这些最新的数据通过在 480～600 K 范围内的平衡获得($\Delta\Delta G_{25}$是由在高温下有一些扭曲形式存在时修正过的 $\Delta\Delta H^\circ$ 和 $\Delta\Delta S^\circ$实验值计算而来),它们可能是介于液体与气体之间的数据,因为材料中的大部分是以液体的形式,也有部分的确以气体存在。

1,3-二甲基环己烷(表 11.8)的情况比较简单,这是因为两个非对映体都以唯一的构象形式存在。

更复杂的情况出现在 1, 2-二甲基环己烷(图 11.20)中。(较稳定的)反式异构体[图 11.20(b)]有两种构象异构体,一种是较稳定的 e,e 式,另一种是不太稳定的 a,a 式。a,a 式构象异构体的立体能达到 3.48 kcal/mol(14.56 kJ/mol),因为它有两个直立甲基。然而由于 e,e 式的两个甲基彼此处于旁式,它们的立体能也不为零。人们可以把这个立体能等同于丁烷的旁式能量(10.1 节)。但事实上,更好的数值尤其是直接测定 a,a ⇌ e,e 平衡[图 11.20(b)]得到的实验测定值[96,97]是 0.73～0.90 kcal/mol(3.05～3.77 kJ/mol)。将 0.74 kcal/mol(3.10 kJ/mol) 的能量用于这一相互作用,得到 e,e 和 a,a 反式构象异构体的一个 2.74 kcal/mol(11.5 kJ/mol) 的能差,进而在室温下导出 99% e,e 和 1% a,a 的玻耳兹曼分布。由此得出 0.77 kcal/mol ($0.74 \times 0.99 + 3.48 \times 0.01$) 或 3.21 kJ/mol 的总立体焓;立体熵由两种构象异构体的混合熵、对称熵以及对映体对的混合熵组成,它们的值分别为 0.11 cal/(mol·K) [0.46 J/(mol·K)], $-R(0.99 \ln 0.99 + 0.01 \ln 0.01)$、$-R\ln 2$(对称点群为 $\mathbf{C}_2$;$\sigma = 2$)以及 $R\ln 2$,总计为 0.11 cal/(mol·K)[0.46 J/(mol·K)]。

图 11.20 1,2-二甲基环己烷

顺式异构体[图 11.20(a)]显现出令人迷惑的一面:在平面结构图 **A″**中,它有一个对称面,似乎是内消旋结构。相反,椅式结构图(图 11.20, **A** 和 **A′**)在每一种(平衡)构象中都是手性的。然而如果将 **A′**椅式绕一个垂直的轴转 120°,人们就会意识到它是 **A** 椅式的镜像;换句话说,构象翻转将顺式-1,2-二甲基环己烷的一个对映体变成了另一个。因此,该化合物是一个在室温下其对映异构体可以快速转换的外消旋体,因而不能被单独地分离出来,这样顺式-1,2-二甲基环己烷便是一个其平均对称性 ($\mathbf{C}_{2v}$) 高于各贡献构象异构体对称性 ($\mathbf{C}_1$) 的分子实例。这种情形已在 4.4 节中做过一般性讨论;在顺式-1,2-二取代环己烷(完全相同的取代基)

的特殊情形中,平面结构图恰好代表了两种快速互变椅式的平均对称性[98]。假定相邻的平伏和直立甲基之间的旁式相互作用与两个平伏甲基的作用相等,则顺式-1,2-二甲基环己烷的立体焓为 1.74 + 0.74 = 2.48 (kcal/mol)(10.4 kJ/mol);立体熵是两种对映构象异构体的混合熵(此时它们不可叠加)或 $R\ln 2$ [1.38 cal/(mol·K),5.76 J/(mol·K)];表 11.8 中的顺-反差值由这些数据得来。尤其是考虑到实验不得不在高温下进行而可能产生的各种复杂情况,表 11.8 中的 $\Delta\Delta G^\circ$ 的计算值与实验值吻合得已相当好。

我们已经看到,彼此处于 1,4 位的取代基的构象能接近于加和值(图 11.8);这已由许多例子所证实[94,96a]。这种情况下的 $-\Delta G^\circ$值已通过直接低温平衡(图 11.14)和补偿法(图 11.18)测定。由于支撑问题[25,99],处于 1,3 位的取代基的加和性不够好。潜在的取代基间的相互作用,使得绝大多数相邻的 1,2 位取代基的加和性完全被打破。例如,1,2-二甲基环己烷的计算与实验能值(表 11.8)吻合得就相对较差。

偕 (1,1) 二取代环己烷的构象能的加和性(列表参阅文献[100~102])也倾向于被打破,其原因类似于邻位二取代环己烷的情形:在两种可能的构象之一中,一个取代基干扰了另一个取代基的最佳旋转构象(但不是两个都被干扰;或者至少在两个环翻转的构象中干扰是不同的)。

当两个基团处于同直立位(图 11.21)时,大的立体相互作用就会发生。同直立相互作用能[103]列于表 11.9;绝大多数这种相互作用是如此之大,以至于不得不使用补偿法来测定它们。

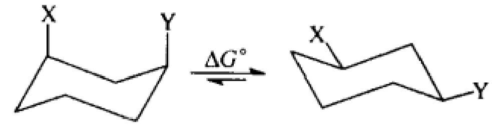


图 11.21　同直立相互作用

$\Delta G^\circ = \Delta G_{同}^{XY} + 1/2\,(\Delta G_x + \Delta G_y)$

表 11.9　顺直立键相互作用1)

基 团	CH_3/CH_3	OH/OH	CH/OH	OAc/OAc	Cl/Cl	CH_3/F
$-\Delta G^\circ$/(kcal/mol)2)	3.7	1.9	2.4 3)	2.0	5.5	0.4
$-\Delta G^\circ$/(kJ/mol)2)	15.5	7.95	10.0 3)	8.4	23.0	1.67
基 团	CH_3/Br	CN/CN	CH_3/CN	CH_3/C_6H_5	CH_3/CO_2Et	CH_3/CO_2^-
$-\Delta G^\circ$/(kcal/mol)2)	2.2	3.0	2.7	3.4 4)	2.8~3.2	3.4
$-\Delta G^\circ$/(kJ/mol)2)	9.2	12.5	11.1	14.2 4)	11.7~13.4	14.1
基 团	CO_2CH_3/CO_2CH_3	CO_2H/CO_2H	CO_2^-/CO_2^-	CO_2H/NH_3^+	CO_2^-/NH_3^+	
$-\Delta G^\circ$/(kcal/mol)2)	1.5 5)	1.1	~4.2	0.5	−1.8	
$-\Delta G^\circ$/(kJ/mol)2)	6.3 5)	4.6	~17.6	2.1	−7.5	

1) 除特殊指明外,均来自文献[103]。

2) 同向直立相互作用。

3) 参阅文献[104]。

4) 参阅文献[96]。

5) 修正值。

在六取代环己烷中,肌醇[105](图 11.22)是一类重要的化合物。无论是天然还是合成的[106]产物,所有的肌醇都是已知的。在八个非对映异构体中,七个是非手性的;第八个(手性-肌醇)是手性的。除别肌醇异构体外,其他的对称平面都容易认出。在别肌醇异构体中个别的椅式构象是手性的,但椅式翻转会得到它的对映体,这很像顺式-1,2-二甲基环己烷的情形(408 页)。

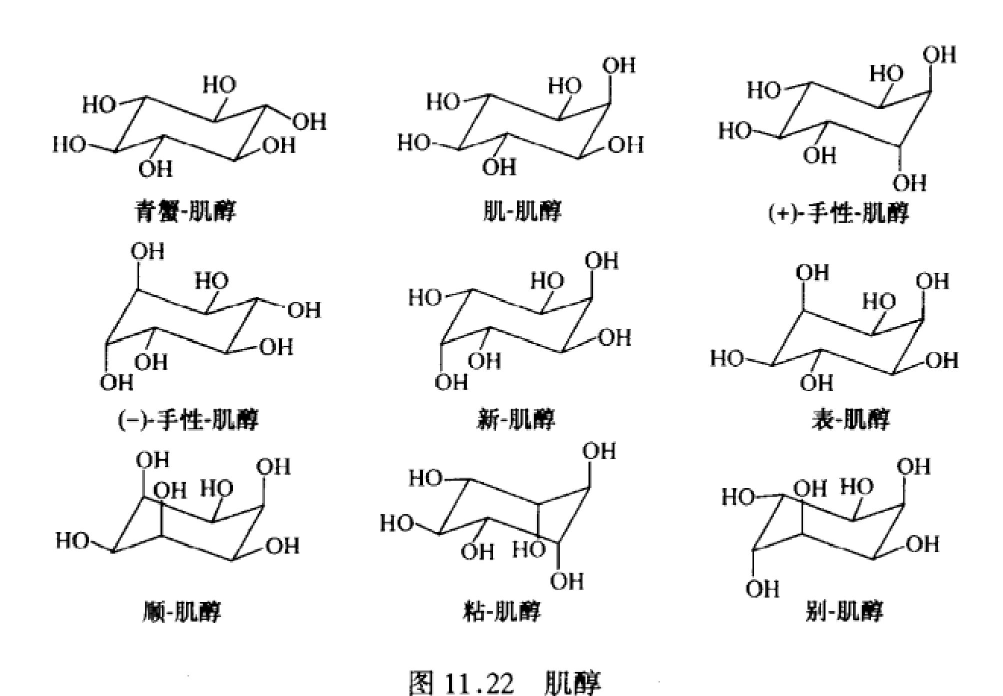


图 11.22 肌醇

[经 E. L. Eliel, N. L. Allinger, S. J. Angyal 和 G. A. Morrison 同意重新制作, *Conformational Analysis*(构象分析),版权 ©1981 American Chemical Society, Washington, DC, 353 页]

11.4.4 环己烷衍生物的构象和物理性质

在其他的文献中已详尽讨论了许多环己烷构象和构型异构体之间的物理和光谱性质的差别[59]。在这一类型中最重要的是 NMR 光谱性质(涉及^{1}H和^{13}C NMR 光谱)和手性光学性质[旋光色散(ORD)和圆二色(CD)]。因此本节的大部分内容将涉及 NMR 光谱;手性光学性质将在第 12 章中讨论。

在讨论 NMR 光谱之前,我们简要地提及一下环己烷立体异构体的其他重要性质。在构象规则——改良的经典 von Auwers-Skita 规则[107]基础上经常可以预测立体异构体的相对沸点、折射率和密度:“具有较小摩尔体积的异构体具有较大的热容”。由于较小的摩尔体积意味着较大的密度、折射率和沸点,这一规则的另一种表述是:较大焓值(不是自由能)的异构体具有较高的沸点、折射率、密度以及蒸发热(Trouton 规则)。顺便指出一下,这一规则也是为什么表 11.8 中 $-\Delta\Delta H^\circ_{蒸气} > -\Delta\Delta H^\circ_{液体}$(图 10.4)的原因。二甲基环己烷相关的物理性质示于

图 11.10 中(焓的数据见表 11.8)。

该构象规则仅适用于非极性化合物[108];对于具有偶极矩的分子使用偶极(van Arkel)规则,但可靠性不强:具有较大偶极矩的异构体将有较高沸点、密度和折射率[107,109]。

关于表 11.6,我们曾提到,由于溶剂化或形成离子对,离子配体(如 NH_3^+ 和 CO_2^-)比相应的中性配体(NH_2 和 CO_2H)的体积要大,因而更不宜于处于直立位置。因此,直立键胺和羧酸比相应的平伏键胺和羧酸酸性弱就毫不惊奇了:例如,顺式-4-叔-丁基环己烷羧酸(图 11.23, $X = CO_2H$)的 pK_a 为 5.55,高于反式酸的 pK_a 5.10,顺式胺 ($X = NH_2$) 的 pK_b 为 3.50,弱于反式胺的 pK_b 3.40[110][水的数据是从含水的二甲亚砜 (DMSO) 中推断出来的]。

表 11.10　二甲基环己烷的沸点、折射率和密度

异构体	主要构象	沸点/℃	n_D^{25}	d_4^{25}
顺式-1,2	e,a	129.7	1.4336	0.7922
反式-1,2[1)]	e,e	123.4	1.4247	0.7720
顺式-1,3[1)]	e,e	120.1	1.4206	0.7620
反式-1,3	e,a	124.5	1.4284	0.7806
顺式-1,4	e,a	124.3	1.4273	0.7787
反式-1,4[1)]	e,e	119.4	1.4185	0.7584

1) 在非对映异构体中具有较低热含量的异构体。

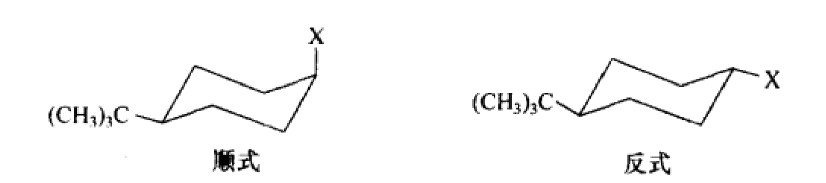


图 11.23　顺式-和反式-4-叔-丁基环己烷羧酸 ($X = CO_2H$) 和丁基环己胺 ($X = NH_2$)

毫无疑问,核磁共振光谱是阐明环己基衍生物立体化学最有力的工具。^1H NMR 光谱[111]最重要的通则是:直立质子通常在平伏质子的高场共振;由于 Karplus 关系的作用(图 10.26)以及直立质子通常与其他的直立键质子成反迫式,直立质子相对于平伏质子表现出更大的裂分(或峰宽,如果该裂分未被分辨)。因此,由于扭转角(图 11.11)是 $\omega_{aa} = 175°$, $\omega_{ea} = 55°$, $\omega_{ee} = 65°$,所以 J_{aa}(9~13 Hz) > J_{ea}(3~5 Hz) > J_{ee}(2~4 Hz)。

这些范围排除了与电负性原子或基团,如卤素或 OR 成反迫式的质子。如果两个偶合的质子中有一个与这样的基团成反迫式,那么偶合常数将比正常值低1~2 Hz。例如,在环己基-d_8 甲基-d_3 醚(图 11.24)的直立构象异构体的低温核磁谱

中，J_{ea}< J_{ee}，因为在 C(2) 位的直立质子（而非平伏质子）与电负性的氧成反迫式[71b]。平伏构象异构体中的 J_{ea}要大得多。

OCD_3　H_e　H_e　d_8　H_a　⇌　H_a　OCD_3　d_8　H_e　H_a　H_3CO　H　H　H　d_8

$J_{e,e}$ = 3.29 Hz　$J_{a,a}$ = 11.12 Hz　$J_{反式}$ = 8.81 Hz

$J_{e,a}$ = 2.46 Hz　$J_{e,a}$ = 4.06 Hz　$J_{顺式}$ = 3.74 Hz

$\delta_a(H_e)$ = 204 Hz　$\delta_e(H_a)$ = 176.3 Hz　δ = 184.6 Hz

[室温(25.2°)平均化]

图 11.24　环己基-d_8 甲基-d_3 醚的构象平衡

δ 在 60 MHz

在直立或平伏质子裂分分辨很差的情况下，半高宽 W 可以作为构象定性的标准：平伏质子通常具有 W<12 Hz，而直立质子具有 W>15 Hz。

环己烷中直立与平伏质子间的化学位移差以 C(2)—C(3) 键（图 11.25）的抗磁各向异性得到合理解释。如果以过分简单的方式，人们可以将 C—C 键的屏蔽效应描述为位于引起屏蔽的键的电重力中心的磁点偶极子，该屏蔽（σ）可由 McConnell方程表述为

$$\sigma = \Delta_\chi(1-3\cos^2\theta)/3r^3 \tag{11.4}$$

式中：θ 代表引起屏蔽的键和从这个键的电重力中心（G）到被屏蔽质子连线的夹角；r 代表质子到 G 的距离；χ 代表引起屏蔽的键（图 11.25 的 C—C）[112]的抗磁各向异性。方程(11.4)描述了这种屏蔽对角度的依赖性：如果 θ <54.8°，则 σ 为负值（假设 χ 为正）；也就是这时是去屏蔽的（对于平伏键质子是这种情况）。但对于直立键质子，θ >54.8°，这样 C(2)—C(3) 键对这个质子起屏蔽作用。这样，一个C—C键将对一个与它成反迫的质子会起去屏蔽作用，而对于它处于旁式的质子会起屏蔽作用。邻位甲基的效应也如图 11.26 所示[113a]。可以用同样的方式给予解释：**A** 中与 OH 同碳的平伏质子受到在 **B**、**C** 中与它成旁式的甲基的屏蔽；**D** 中与 OH 同碳的直立质子（在平伏质子的高场）受到在 **E** 中与它成旁式的甲基的屏蔽，但受到在 **F** 中与它成反式的甲基的去屏蔽作用。化合物 **G** 被包含进来用以描述另一种效应，即由同直立甲基引起的与 OH 同碳的直立质子的 van der Waals 压缩而造成的去屏蔽效应。

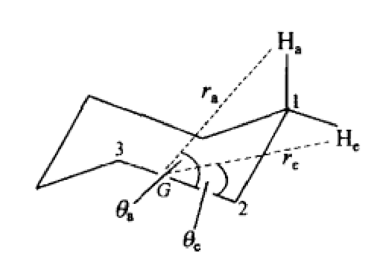


图 11.25　C(2)—C(3) 键的直立和平伏质子的屏蔽作用

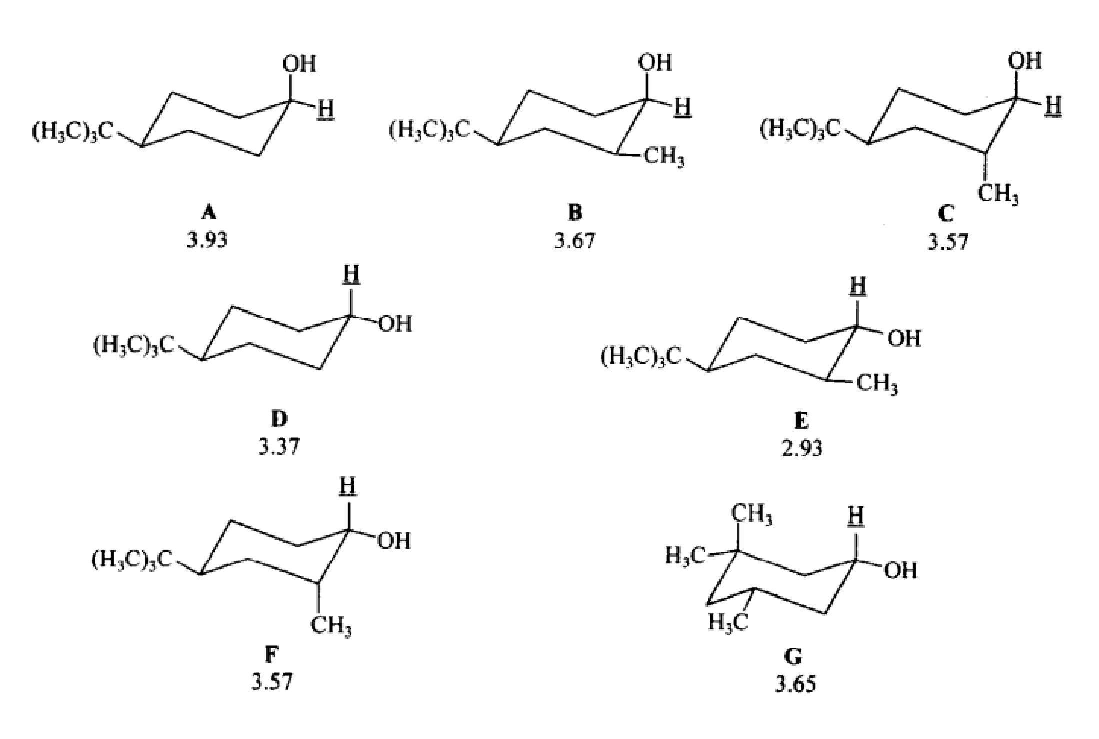


图 11.26　相邻和同向直立甲基取代基的屏蔽和去屏蔽效应(位移以 ppm 计)

A 和 D 是参考化合物

图 11.27 展示了 4-叔-丁基环己基-*p*-苯磺酸酯和 4-叔-丁基环己基苯基硫醚构型归属的应用[113b]。宽的（*b*）高场信号归因于在反式异构体中分别与硫或氧相邻的直立氢原子。窄的（*n*）低场信号源自顺式异构体中相应的平伏质子。这一归属与早期化学研究的结果相一致(图 5.39)。

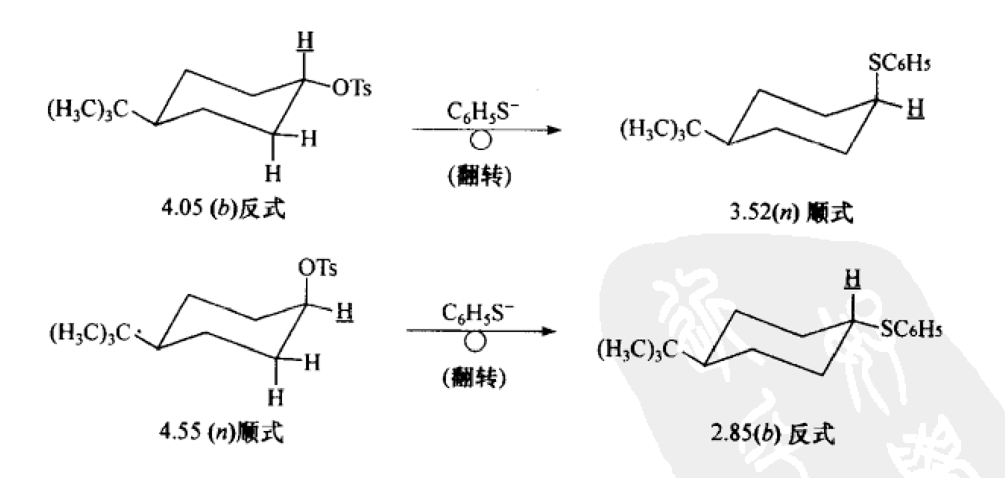


图 11.27　原料 4-叔-丁基环己基苯磺酸酯和产物 4-叔-丁基苯基硫醚在苯硫酚取代反应中的^{1}H NMR 信号

位移以 ppm 计；*b*. 宽信号，*n*. 窄信号

^{13}C NMR 光谱[114~117]至少在确定构型和构象方面与^{1}H NMR 一样有用。通常,在宽带去偶^{13}C NMR 光谱上,每一个峰都是尖锐和分辨良好的,因此许多信号都可用于构型归属。非对映异构体的信号至少有一些在位置上不同,很少有例外,因此这种差别可以用于鉴定,也可用于构型归属和定量分析。在信号归属和构型、构象的鉴定中最有用的是 Grant 参数[19],该参数显示了环己烷上甲基取代基(平伏或直立)对环上碳原子化学位移的影响。这些参数总结于表 11.11 中(也可参阅文献[118]);它们被加在了没有取代基的适当的环碳的化学位移上。对于环己烷本身,其基本化学位移值[低场自四甲基硅(TMS)起,溶剂为 $CDCl_3$] 为 27.3 ppm。如图 11.28 所示,α-碳原子是取代基(甲基)与之相连的碳,β-碳原子与 α-碳原子相邻,依此类推[在环上最远的碳是 δ。ε 参数是指另一个与它处于 1,4 位的(平伏的)取代基与碳相连的环取代基效应]。以甲基环己烷中 (CH_3) 为例,在平伏位 C(1) 的化学位移计算值为 33.3 ppm ($27.3 + \alpha_e$),C(2) 为 36.3 ppm ($27.3 + \beta_e$);实验值[118]为 33.0 ppm 和 35.6 ppm。如果人们考虑到在 25℃时甲基环己烷有 95% 处于平伏式和 5% 处于直立式,再加上两个构象异构体近似的权重位移[参见方程(11.1);P,化学位移],吻合度比看上去的更好; C(1) 计算值为 33.1 ppm,C(2) 计算值为 36.1 ppm。

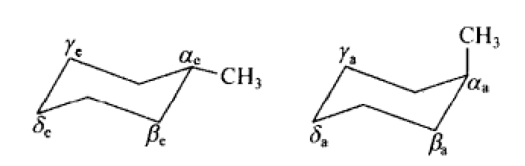


图 11.28 (假设的)构象均相物种中取代基效应(参数)的命名
取代基效应 (ppm) 等于观察位移值 − 27.3(环己烷化学位移)

表 11.11 甲基取代参数

α_e	β_e	γ_e	δ_e	ε_e	α_a	β_a	γ_a	δ_a	ε_a
+6.0	+9.0	−0.3	−0.5	−0.4	+1.4	+5.4	−6.4	+0.2	−0.1

位移参数引人注目的特征是倾向于具有加和性,除去当取代基位于偕碳或邻碳上时通常发生的干扰情况。因此,在顺式-1,3-二甲基环己烷(图 11.29)中,在 C(2) 上观察到的位移值为 45.3 ppm,发现它恰好等于(或许是偶然的)环己烷的计算值(基本化学位移 27.3 ppm)加上两个平伏的每一个为 9.0 ppm 的 β_e 效应。

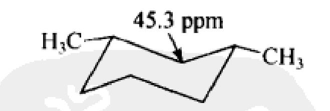


图 11.29 顺式-1,3-二甲基环己烷中 C(2)的参数加和性

除甲基外大量基团的位移参数列于表 11.12[89]。除了 I、SH 以外,与杂原子相连基团的 α 效应远大于甲基的值。另一方面,β 效应具有同一数量级,β_e 在 1.7~13.8 ppm 范围内,β_a 在 −0.4~9.5 ppm 范围内。一般说来,$\alpha_e > \alpha_a$,$\beta_e >$

β_a,在前者中 Br 和 I 除外,在后者中 $N(CH_3)_2$ 除外(—X—Y 取代基的总 α 效应包括 Y 的 γ 效应,这样一种结合的总 β 效应包括 Y 的 γ 效应)。所有的 γ_a 效应都在高场位移,其值大小与甲基类似(表 11.11)。然而,绝大部分的取代基也具有可观的负 γ_e 效应[119]。

表 11.12 各种取代基的位移参数1)

取代基	位移参数							
	α_e	α_a	β_e	β_a	γ_e	γ_a	δ_e	δ_a
F	+64.5	+61.1	+5.6	+3.1	−3.4	−7.2	−2.5	−2.0
Cl	+32.7	+32.3	+10.5	+7.2	−0.5	−6.9	−1.9	−0.9
Br	+25.0	+27.5	+11.3	+8.1	+0.7	−6.3	−2.0	−1.1
I	+2.1	+9.5	+13.8	+9.5	+2.4	−4.5	−2.4	−0.8
OH	+44.1	+38.9	+8.5	+6.0	−2.3	−6.9	−1.5	−0.6
OCH_3	+52.9	+47.7	+5.2	+3.1	−2.0	−6.3	−0.7	−0.1
$OSi(CH_3)_3$	+43.5	+39.1	+9.0	+6.1	−2.3	−7.2	−2.0	−2.0
$OCOCH_3$	+46.5	+42.3	+4.8	+3.2	−2.3	−6.1	−1.5	−1.1
$OCOCF_3$	+51.8	+48.1	+4.2	+2.8	−2.4	−6.3	−1.6	−1.2
OTs	+55.5	+52.2	+5.5	+3.9	−2.2	−6.7	−2.0	−1.4
SH	+11.1	+8.9	+10.7	+6.1	−0.6	−7.6	−2.2	−1.3
NH_2	+23.9	+18.1	+10.0	+6.5	−1.6	−7.2	−1.3	−0.3
$NHCH_3$	+32.1	+26.8	+6.3	+3.2	−1.8	−6.6	−0.7	−0.1
$N(CH_3)_2$	+37.1	+33.7	+1.7	+2.6	−1.1	−6.2	−0.6	+0.3
N_3	+32.5	+29.8	+4.5	+2.0	−2.5	−6.9	−2.5	−1.8
NO_2	+58.0	+53.9	+4.0	+1.7	−2.4	−5.6	−2.0	−1.1
—C≡CH	+1.7	+1.0	+5.1	+3.0	−1.8	−5.8	−2.1	−1.3
—CN	+0.7	−0.6	+2.2	−0.4	−2.6	−5.1	−2.6	−2.0
—NC	+24.9	+23.3	+6.7	+3.5	−2.6	−6.9	−1.8	−1.8

1)数据选自文献[89]。

11.4.5 环己烷的构象与反应性

前面我们就提到过,Barton[58]认识到了与直立取代的环己烷相比,平伏取代环己烷有更大的稳定性。但他在开创性的构象分析工作中最重要的顿悟或许莫过于构象对反应性的影响。将这些效应分为空间效应和立体电子效应,将会带来很大的方便。

"空间效应"指的是,在一个分子中(或分子间)两个基团相互靠近,使得 van der Waals 力(或者是较远距离的吸引力,或者是较近距离的排斥力)明显地发挥作用。这些效应可以在分子基态,或在特定反应中的过渡态,或在两者中发生。为了

简便起见，我们将在下面的讨论中假定，该效应是排斥作用。然而，我们必须记住 van der Waals 相互作用也可以是吸引力，只是相当小而已（图 2.13），而如果非键距离足够短的话，范德华排斥力可以变得非常大。

图 11.30 描述了这些情形中的两种。首先是更为熟悉的情形：在过渡态（TS）中排斥力非常大，而在基态（GS）中它较小或没有。与一个参照情形相比，由于过渡态的能级比基态升高得多，此时活化能也相应增加：相对于参照情形反应速度减慢。这种情况被定义为"立体阻抑"。另一种情形：立体排斥作用在基态下比在过渡态时更重要。结果是基态能级比过渡态上升得更多；这样的话，反应的活化能相应降低，相对于参照情形反应速度增加。这种情形定义为"立体协助"。

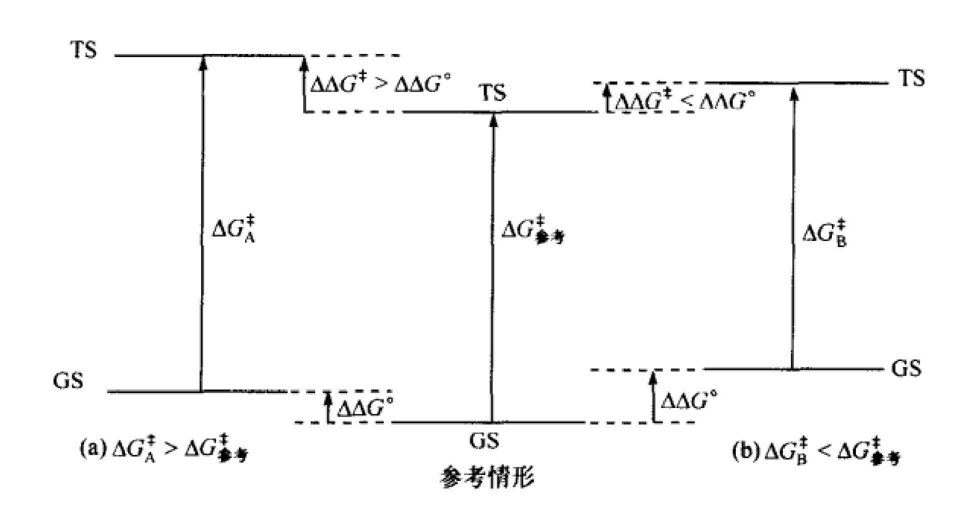


图 11.30　立体阻抑和立体协助

对于每一种情形我们仅举一例。固定于一种构象的环己烷羧酸乙酯的皂化反应（图 11.31）[120,121]描述了立体阻抑的情形。基态下的羰基基团是 sp^2 杂化；决定速率的过渡态却是 sp^3 杂化，在此过渡态中 OH^- 变成了进攻 CO_2Et 基团。正如我们已经在表 11.6 中看到的，sp^3 杂化基团的构象能通常比 sp^2 的大：与前者相比，后者可以通过将其平面转为侧面向环而避免拥挤。在现在这种情形中还有一个基态是中性的（至少在有机化学里是这样）额外因素，但过渡态是带负电荷的，因此更易溶剂化。在将 CO_2^- 与 CO_2H 的构象能相关联时曾经指出，溶剂化对直立键位置产生一个额外的偏斜力，因此顺式-4-叔-丁基（直立—CO_2Et，**A**）异构体的皂化速率就比反式（平伏—CO_2Et，**B**）异构体小 20 倍［无取代基的、构象上非均一的化合物 **C** 的皂化速度介于中间；方程（11.1）：$k_c = n_e k_e + n_a k_a$，其中 n_e 和 n_a 分别指平伏与直立构象异构体的摩尔分数；k_e 和 k_a 指它们的比皂化速率，近似等于 k_B 和 k_A（参阅上文）］。

（假想的）立体协助情形示于图 11.32；它涉及固定于一种构象的环己醇的氧化速率[122]。曾经指出[123]，此速率与 OH 的拥挤度，或许更准确地说，与张力的释

放度平行,此张力释放是 sp^3 杂化醇(或相应的铬酸盐,它是氧化过程中的中间体)在速度决定步骤中被转化成 sp^2 杂化酮时产生的,结果导致同直立张力的释放。因此,反应 **A** 比 **B** 快(两个同直立 OH/H 相互作用的释放);反应 **C** 也比 **B** 快(同直立 CH_3/H 相互作用的释放),**D** 比其余化合物的反应都快得多(缓解了一个更强烈的 CH_3/OH 同直立相互作用,参见表 11.9)。构象可变物种 **E** 的氧化速度又居于中间了。

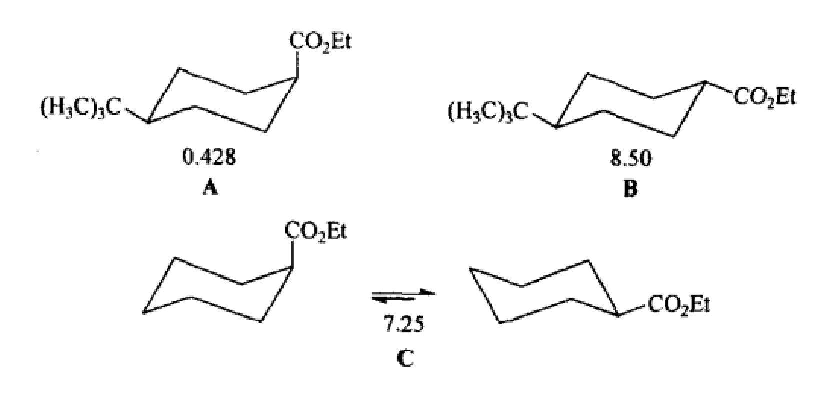


图 11.31　环己烷羧酸乙酯特定的皂化反应速率[L/(mol·s)×10^4]

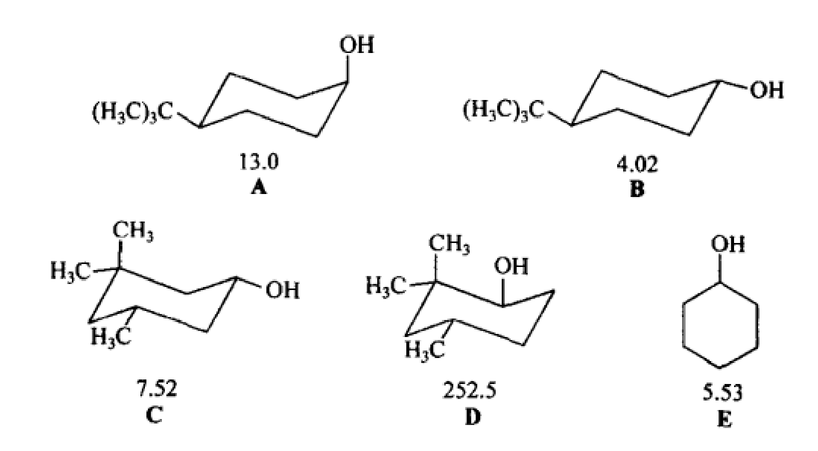


图 11.32　环己醇的氧化速率[L/(mol·s)×10^3]

现在我们回到"立体电子效应"[124],这里我们仅限于讨论环己烷体系。Deslongchamps将该效应定义为:特定的成键或非键电子对的空间排布对反应性的影响。在许多例子中,在所讨论的反应中它们是成键的、断裂的,甚至是离域的电子对;在其他的例子中,它们是环外或环内的杂原子(参阅端基效应的讨论,10.1.2 节和 352 页)上的未共用电子对。

一个著名的例子是 S_N2 取代反应;长久以来人们就知道(参阅第 5 章),此反应以构型翻转进行,也就是说,进攻的亲核试剂从离去基团的背后进入。立体电子状况是,连有离去基团的反应碳的键的 σ^* 轨道,就是该碳与进攻的亲核试剂相连生

成的新 σ 键的轨道。图 11.27 描绘了环己烷 p-甲苯磺酸酯与硫酚酯发生的 S_N2 反应的情形。很显然，反应以翻转进行。在 25℃ 下直立（顺）甲苯磺酸盐 [$k_a = 3.61 \times 10^{-4}$ L/(mol·s)] 比平伏（反）甲苯磺酸盐 [$k_e = 0.116 \times 10^{-4}$ L/(mol·s)] 反应快大约 31 倍[86b]。这一发现显然是由于空间和立体电子效应结合的结果：在直立键化合物中存在基态压缩效应，会产生立体协助效应 [但按照表 11.6，由于 $-\Delta G_{OTs} = 0.50$ kcal/mol(2.1 kJ/mol)，基态压缩在 25℃ 只能产生 2.3 的速率因子]，同时在平伏键化合物中还有一个从背后进攻的立体位阻（从直立键一侧），也就是说，背后进攻的立体电子条件产生了一个相反的立体因素。

环己基体系中的许多双分子消除 (E2) 反应具有取代基以反迫式被消除的立体电子要求，它可能是“最小运动”(least motion) 原理的一个例子：在被消除的基团离去之后，两个反迫的，即反向平行的轨道尽可能地重叠排布，并形成一个 π 键。从最佳轨道重叠的角度看，次佳定向为顺迫式轨道重叠（它通常不在环己基体系发生），而被消除基团的顺斜取向是非优势的。由此得出结论：环己醇体系中的 E2 消除应该是反式-双直立，而非反式-双平伏或顺式-平伏-直立，因为前者的排列是反迫式，而后两者均是顺斜式。在文献[59,125]中发现了大量这方面的例子，此处只详述其中的一个。

在顺式-和反式-4-叔-丁基环己基-p-甲基苯磺酸酯中（图 11.27），只有顺式异构体与乙醇氧化物在乙醇中进行双分子消除；反式异构体只能被迫以 E1（和 S_N）途径进行。在这里，在顺式异构体中 OTs 和 H 又是反迫的（双直立），而在反式异构体中它们是顺斜的，不是 e，e，就是 e，a。环己基磺酸酯本身尽管在构象中主要以平伏的 OTs 存在，但与乙醇氧化物的确以顺式-4-叔-丁基异构体[82] 0.26 的速率进行双分子消除，这个结果可以很容易用 Winstein-Holness 方程 $k = n_e k_e + n_a k_a$ (10.4 节) 解释：如果 $k_e = 0$，则 $k = n_a k_a$。按照表 11.6，磺酸酯基团的构象能是 0.50 kcal/mol(2.1 kJ/mol)，由此人们可以计算出在 75.2℃ 下 $n_a = 0.326$，与 0.26 的实验值合理地取得一致。

倘若占少数的构象的反应速率相当地大，底物就可能会以这种构象进行反应。这一观点适用于生物化学和药理学引入（酶-底物和药物-受体相互作用）的反应，正如更简单的化学反应一样。例如（图 11.33），虽然顺-3-羟基环己烷羧酸的双直立式摩尔分数很小[在室温下的 $-\Delta G°$ 估计大约为 3 kcal/mol(12.0 kJ/mol)，相当

$n_{e,e} \cong 0.994$　　$n_{a,a} \cong 0.006$　　快　　$+ H_2O$

图 11.33　顺式-3-羟基环己烷羧酸的环内酯化

于0.6%的双直立构象],但该酸易于内酯化:一旦羧基与羟基以同直立排布并列时,出于熵的原因,环内酯化速率就会非常大,这时平衡就极有利于生成环内酯。

成环、重排、邻位基团参与以及断裂构成另一组(相互关联的)反应,这些反应的立体电子要求是参与反应的基团必须成反迫式。通常,这涉及双直立排布;然而,由于环上的一个元素可能会与平伏的离去基团成反迫式,环缩小可以包含平伏取代基。这种情形也适用于裂解反应[126]。溴代醇(衍生自环己烷)与碱以及银离子的反应阐明了这些原理。四个非对映异构的 2-溴-4-苯基-环己醇的这类反应总结于图 11.34[127][苯基,$-\Delta G^{\circ}_{构型}=2.9$ kcal/mol(12.0 kJ/mol) 用于偏倚各种立体异构体的构象平衡,尽管这种偏倚不是强制的]。情形 **A** 以环氧化物成环为例:进攻基团(OH 或 O^-)和离去基团(Br^-) 处于反迫式 (a,a)。情形 **B** 是以通过氢迁移或烯醇的形成(HBr 消除)生成酮为例:所涉及的 H(但不是 OH 基团)与离去的溴呈反迫式。在情形 **C** 中,在最稳定的起始构象中不能达到适当的立体电子状态,分子很显然以另外的构象进行反应,尽管这会涉及同直立的苯基和溴。第四个非对映异构体(情形 **D**)特别有趣。在 Ag_2O 作用下,导致平伏 Br 的离去,与离去平伏 Br [C(1)/C(6)] 成反迫的环键发生迁移,造成环压缩,并生成顺式-3-苯基-环

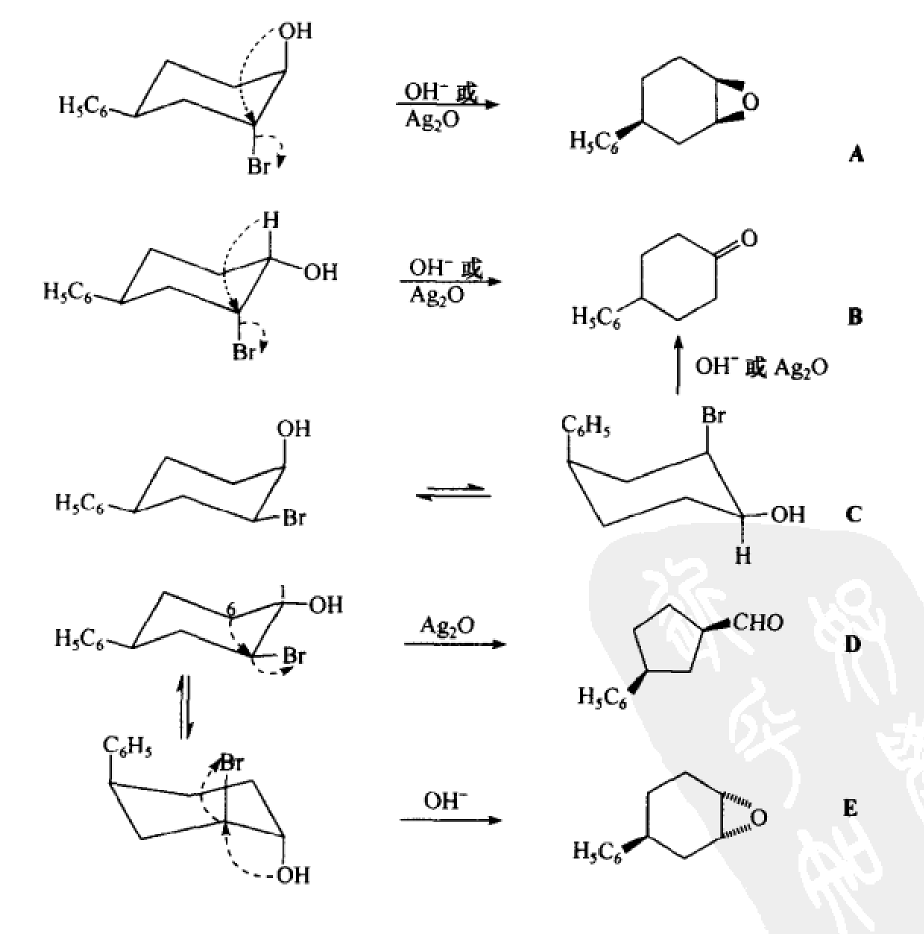


图 11.34　2-溴-4-苯基-环己醇与碱和氧化银的反应

戊烷甲醛。在碱(氢氧化物)的作用下,对于二级卤素来说,缩环的驱动力似乎不够充足(尽管这样的缩环也可以发生在三级卤化合物中),分子将以另外的构象生成环氧化物(情形 **E**)。

立体电子效应起关键作用的其他两个反应是:烯烃的亲电加成和环氧化物的开环;这两个反应将在下一节中讨论。立体电子效应的一些其他例子将在后面甾体化合物体系中阐述(11.6.1 节)。

11.4.6 sp^2 杂化的环己基体系

各种这样的体系已在一本综述集中讨论[117]。

11.4.6.1 环己烯

长期以来环己烯就被假设为以半椅式存在,如图 11.35, **A**[128],这已由微波光谱[129,130]和电子衍射所证实[131,132]。环己烯中的扭转角见图 11.35, **B**(也可参阅文献[133]),碳原子 3 和 6 位于双键平面内。尽管这个平面没有正好平分在 C(3) 和 C(6) 的 H—C—H 角 [如果是这样的话,要求 $\omega_{2,3}=\omega_{1,6}=0°$(图 11.35, **C**;真实的值大约是 15°)],在这些位置上的亚甲基氢原子与真实的直立和平伏位置相去甚远;这样的配体被称之为“假直立”(Ψ-a) 和“假平伏”(Ψ-e)。另一方面 $\omega_{4,5}$ 非常接近于 60°,因此在这些位置上的氢原子是真正直立和平伏的(环己烯和环己二烯的扭转角总结,参阅文献[133])。

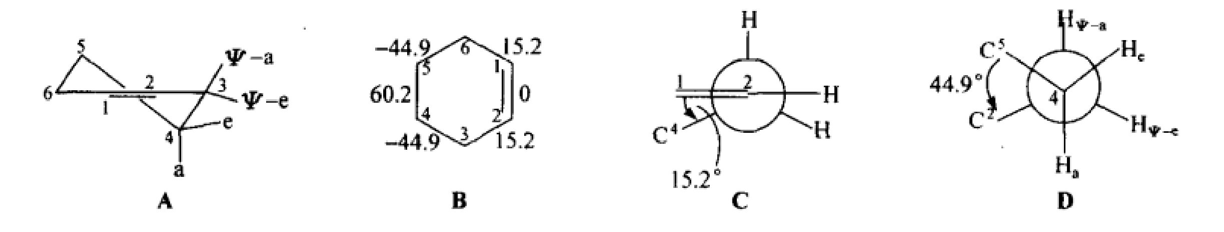


图 11.35 环己烯的半椅式和它的扭转角

利用氘代类似物的低温核磁技术测定了环己烯的翻转能垒,为 5.3 kcal/mol (22.2 kJ/mol)[57b,134]。分子力学和从头计算量子机制计算的能垒也在这个范围;过渡态对应于船式构象[135,136](也可参阅文献[137~139])。

在 4-取代的环己烯中[140],平伏构象异构体比直立的更稳定,尽管 $-\Delta G°$ 小于相应的取代环己烷,推测是因为在直立取代的环己烯中,只有一个同直立 X/H 的相互作用,而在直立取代的环己烷中有两个这样的相互作用。构象自由能值总结于表 11.13;除了其分子内氢键键合可能稳定直立构象异构体的 OH 外,这些值接近于环己烷中值的一半(表 11.6)。这一结果支持了与烯烃 C(2) 的立体相互作用很小或不存在的假设。表 11.13 中从不同溶剂中获得的数据的某些变化性可能是

由于对溶剂的依赖性所致。当取代基本身就是极性时,极性溶剂稳定直立构象异构体[141]。

表 11.13　4-取代环己烯构象能[1)]

取代基	CH_3	C_6H_5	CO_2H	CHO	CO_2CH_3	COC_6H_5	CN	NO_2	OH
$-\Delta G^{\circ}$(kcal/mol)	大约 1; 0.86	0.99	1.0	0.45	0.85	0.45	0.1; 0.15	0.25	0;0.22
$-\Delta G^{\circ}$(kJ/mol)	大约 4.2; 3.6	4.1	4.2	1.9	3.6	1.9	0.1; 0.63	1.05	0;0.92

1) 这些数据的原始资料可以参阅文献[90]。

3-取代(烯丙基取代的)环己烯的情况有所不同。尽管 3-甲基更倾向于以 0.97 kcal/mol(4.1 kJ/mol)[142]选择假平伏位置,但电负性基团,如 OH、OCH_3、OAc、Cl 和 Br 却主要处于假直立式[143],其中由电子衍射[144]得到的 OH 优势是 0.45 kcal/mol(1.9 kJ/mol)[142];Cl 为 0.13 kcal/mol(0.54 kJ/mol)。基于 IR 的报道[145]是 Cl 为 0.64 kcal/mol(2.68 kJ/mol);Br 为 0.70 kcal/mol(2.93 kJ/mol)。双键/非键共振,一种类似于端基异构效应(10.1.2 节)的效应,可能是假直立基团(图 11.36)较大稳定性的缘由。

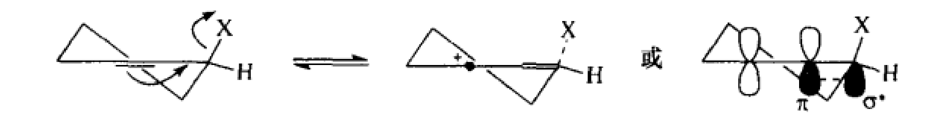


图 11.36　在 C(3)上具有电负性取代基的环己烯

二-和三-取代的环己烯构象平衡的 ΔG°值已有列表[128]。

环己烯的一个重要反应是亲电加成。在溴加成时,正常情况下涉及溴鎓离子中间体,这个过程通常是反迫式的。似乎是在环己烯中有两种可能生成双直立或双平伏 1,2-二取代环己烷的反迫进攻模式(图 11.37)。然而,仔细研究模型后表明(图 11.37):从最邻近的直立键氢原子一侧的反迫式进攻生成双直立二取代的椅式构象,而从相反一侧进攻则生成二直立取代的扭船式构象,它随后必定会翻转成双平伏式二取代椅式构象。由于扭船式只比椅式不稳定 5 kcal/mol(21 kJ/mol),那么生成它的相应过渡态也是相当去稳定化的,因此毫不奇怪,在动力学控制条件下,主要的或唯一的产物是双直立加成物[146]。事实上,已经显示[147]溴对固定于一种构象的环己烯,此时是 4-叔-丁基-环己烯的加成,以 94:6 的优势生成双直立二溴产物。然而,对于 3-叔-丁基-环己烯却并非如此,它主要生成双平伏加成产物。模型显示在 C(2) 上,叔-丁基的空间位阻妨碍了其他的优势加成模式。或者是这一因素胜过了双直立进攻的正常优势,或者是此分子实际上以另外的构象形式与假直立叔-丁基反应。

并非所有的亲电加成都是反迫式的；它们可能非常规地以顺迫式或非立体选择形式进行，这要取决于机理[148]。

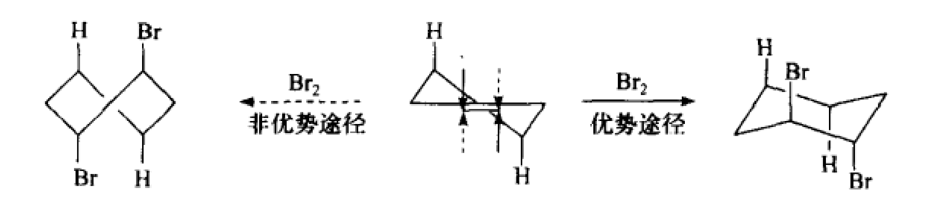


图 11.37　对环己烯的双直立亲电加成

11.4.6.2　环己烯氧化物

例如，环己烯与过酸环氧化生成环己烯氧化物，这些分子也以半椅式存在[149,150]。无论是在酸性还是碱性介质中，环氧化物的开环通常都以构型翻转进行[151]。然而，除此之外，环己烯氧化物的开环通常也获得双直立而非双平伏产物(Fürst-Plattner 规则[152])。因此，以氘化锂铝还原顺式-4-叔-丁基环己烯氧化物(图 11.38，**A**)时生成 *c*-4-*t*-丁基环己烷-*r*-醇-*t*-2-*d* (**B**)[153]。

图 11.38　顺式-4-叔-丁基环己烯氧化物与氘化铝锂的开环

11.4.6.3　环己二烯

在环己二烯系列中，已由微波光谱[155]、电子衍射[156]和 NMR[133]技术(也可参阅文献[139])证实，共轭的 1,3 异构体[154]是非平面的；相反，1,4 异构体，即 1,4-二氢苯是平面的[133,157～159](还有低温 X 射线证据[160])，尽管它的能量最小极值很低。后面我们将更多地看到这两个分子：1,3-环己二烯作为一个固有的非对称发色团在 ORD 和 CD 研究中很有助益(第 12 章)，而 1,4 异构体在与非平面的二苯并衍生物 9,10-二氢蒽[161]的联系中，显现出有趣的构象特征(450 页)。

11.4.6.4　环己酮

Dillon 和 Geise 在他们的文章中[163a]总结了环己酮的几何结构和构象。环己酮最稳定的构象是椅式；C—C(O)—C 角比正常值略小(115°，并伴有一个相应的

O—C—C 角至 122°的扩展),但在 C═O 碳一端椅式相当的平展,$H_{平伏}$—C—C—O 扭转角值范围为[164]3.3°到 12.7°[165,166]。4,4-二苯基环己酮的结构已经由 X 射线衍射确定[137];环扭转角 $\omega_{1,2}$ 和 $\omega_{6,1}$(平均) = 42°, $\omega_{2,3}$ 和 $\omega_{5,6}$ = 52°, $\omega_{3,4}$ 和 $\omega_{4,5}$ = 59°;也就是说,在羰基一端环是平展的,在 C(4) 处是折叠的(后者可能是因为苯基取代)。环己酮的扭船式经计算仅高出椅式 2.72 kcal/mol(11.4 kJ/mol),发现椅式翻转的活化能为 4.0 kcal/mol(16.7 kJ/mol)[168];这些数值比起相应的环己烷值要低得多(11.4.1 节)。环己酮中的张力超过环己烷约 3 kcal/mol (12.5 kJ/mol)[169]。只有环己酮和环丁酮在环酮中是这种情况(环丙酮推测也在此列,但没有它的计算值);环戊酮和中等环酮比相应碳氢化合物的张力要小,在简单脂肪酮中其张力几乎为零[164]。小环酮中超出的张力显然是角张力所致(将相应于酮基的 sp^2 杂化的近于 −120°的角度至 90°或 60°的变形,比起碳氢化合中几乎是四面体角的 109.5°的相应变型要难得多)。在环己酮加成反应中产生的张力释放使得这些反应无论是就速度还是平衡而言都变得非常容易进行。用硼氢化钠还原环己酮的速率比还原二-*n*-己基酮要快 355 倍,HCN 对环己酮加成(酮 + HCN ⇌ 氰醇)的平衡常数是对二-*n*-辛酮加成的 70 倍。

亲核试剂对环己酮加成的立体化学是复杂的。有机金属化合物[170]和金属氢化物[171,172]的加成都得到广泛的研究;氰醇形成的平衡也得以阐明[173](也可参阅文献[59]中的第 116 页)。

在构象上锁定的环己酮的亲核加成反应中,无论是平伏进攻(生成直立键醇),还是直立进攻(生成平伏键醇)(图 11.39),都可以观察到如下事实:小空间要求的小亲核试剂从直立侧加至没有位阻的环己酮,生成平伏醇 **B**;相反,大体积的亲核试剂从平伏侧加成,生成直立醇 **A**。在直立侧被掩蔽时,例如,在被同直立取代基(图 11.39, **C** 和 **D**)掩蔽的酮中也可以观察到占主导地位的平伏式进攻。因此,在四氢呋喃 (THF) 中用没有位阻的 $LiAlH_4$ 来还原立体开放的 4-叔-丁基环己酮,得到 90%的平伏醇,而相应的 3,3,5-三甲环己酮的还原只得到 23%的平伏醇,H 从受到立体阻碍的直立位进攻。具有更大体积的 $LiAlH(t\text{-}BuO)_3$ 作用于前一个酮时仍然得到 90%的平伏醇,而与后者作用时只生成 4%～12%的平伏醇。为了将 4-叔-丁基环己酮还原成直立醇需要非常大体积的氢化物,如 L-Selectride™,LiBH(伯-Bu)$_3$,在室温下用它还原可生成 93%直立醇;在 −78℃ 下生成 96.5%平伏醇[174a](3,3,5-三甲环己酮与同一试剂作用生成 99.8%的直立醇)。更具立体选择性的三异戊基硼氢化锂 $LiBH[CH_3CHCH(CH_3)_2]_3$,即使与没有位阻的 4-叔-丁基环己酮[174b]作用,也几乎生成唯一的平伏醇。为了得到纯的平伏醇 (**B**, Nu = H),人们可以用 $AlHCl_2$ 和过量的酮来平衡掉直立醇或醇混合物的铝络合物[175]。

在环己酮与金属化合物的反应中,立体因素也是重要的。因此,对 4-叔-丁基

图 11.39　亲核试剂对环己酮加成的立体化学

环己酮平伏式进攻(得到 **A**,图 11.39)的百分率有如下报道[170]:HC≡CNa,12%(即, 88% 的直立进攻); CH_3Li, 65%; CH_3MgI, 53%; C_2H_5MgI, 71%; $(CH_3)_2CHMgBr$,82%;$(CH_3)MgCl$,100%。也就是说,试剂的体积越大,平伏式进攻就越多,直立式进攻就越少,反之亦然。已观察到用有机金属铁试剂[176]具有高度的平伏式进攻(82%～99%)。用$(CH_3)_3Al$ 出现了一个有趣的情况:当试剂与酮的比例为 1:1 时,甲基化主要是平伏式的(经过一个四中心过渡态),而试剂与酮的比例为 2:1 时,主要是直立式的(经过一个六元环过渡态)。对于 3,3,5-三甲基环己酮,试剂与酮的比例无论多少[只要保持 $(CH_3)_3Al$ 过量]都以绝对的平伏式进攻生成直立醇 **C**。氢化物和金属化合物的高立体选择性在与樟脑和降樟脑的反应中(图 11.40)也可见到:樟脑几乎只从内侧反应(外侧被偕碳甲基基团掩蔽),而降樟脑正好相反,亲核试剂只从位阻较小的外侧靠近(也可参阅 453 页)。这里似乎有一个普遍的一致性,即用大体积的试剂对位阻酮的平伏进攻归因于直立侧进攻时的立体干扰(“立体进攻控制”)[177]。为什么小的亲核试剂从直立侧进攻无位阻酮的原因仍有争议[90]。进攻亲核试剂(Nu)的轨道并不垂直于 C═O 的 σ 键,而是在 π 平面以 109°(Nu—C—O) 的角度进入[49,178]。

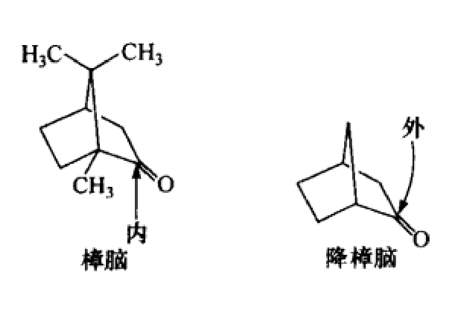


图 11.40　对樟脑和降樟脑的亲核进攻

11.4.6.5　亚甲基环己烷

亚甲基环己烷的结构[162]尚未从实验中测定,但力场计算[138,179]倾向于认为它的结构与环己酮的非常相似。然而,翻转能垒非常大,在(7.7±0.5)kcal/mol[(32.2±2.1)kcal/mol]和(9.0±0.6)kcal/mol[(37.7±2.5)kcal/mol]之间[143,180,181]。这个

能垒的大约 2/3 来自过渡态的角张力[138,182]。这个结果证实了与环己酮相比，在亚甲基环己烷中有更高的翻转能垒的假设，这是由于当与 X=CH_2 及 X=O 相比较时，X=C—C 单键具有更大的扭转势能所致。同样的情况也可以在异丁烯/丙酮的能垒[(2.2 kcal/mol)(9.2 kJ/mol)/(0.78 kcal/mol)(3.26 kJ/mol)] 中见到。与 1-甲基环己烯相比，亚甲基环己烷在热力学上是不稳定的；在酸中很容易建立的平衡更多地偏向于内环烯烃一侧。1.71～1.74 kcal/mol (7.2～7.3 kJ/mol)[183,184]的焓差值比 2-甲基-1-戊烯和 2-甲基-2-戊烯之间的差值(1.34 kcal/mol, 5.6 kJ/mol)要稍大一些。此外，甲基环己烯的熵较高，因而 25℃ 时后者的自由能优势为 2.84～2.87 kcal/mol (11.9～12.0 kJ/mol)。另外，亚甲基环己烷 3-位甲基的构象能 0.8 kcal/mol(3.3 kJ/mol)[185]相当地小，不仅比甲基环己烷 (1.74 kcal/mol, 7.28 kJ/mol) 中的值，而且比 3-甲基环己酮 (1.36 kcal/mol, 5.69 kJ/mol) 的还小；原因依然不很清楚。然而，对于 3-位上的极性取代基，其构象能倾向于比在非极性溶剂中相应的环己烷的大，而比极性溶剂中的小(总结参阅文献[162])。

亚甲基环己烷 C(2) 上甲基的构象能也相对较小，为 1.0 kcal/mol(4.2 kJ/mol)[143]。C(2) 上的极性取代基，如在 CH_3O 的情形中，以 0.4 kcal/mol(1.7 kJ/mol) 的优势优先选择直立位置。其部分原因类似于图 11.36 所示的 3-取代环己烯的情形(超共轭轨道重叠)。然而，还有一个对于环己烯相当重要，对亚甲基环己烷也非常重要的立体因素，尤其是当烯烃末端取代基(图 11.41 的 R)比氢大时更是如此。此因子在 1,6-二取代环己烯中称为 $A^{(1,2)}$张力，在 2-取代亚甲基环己烷中称为 $A^{(1,3)}$张力[162,186a]；这两种类型的张力示于图 11.41。在这两种情形中都导致假平伏位置的非优势。

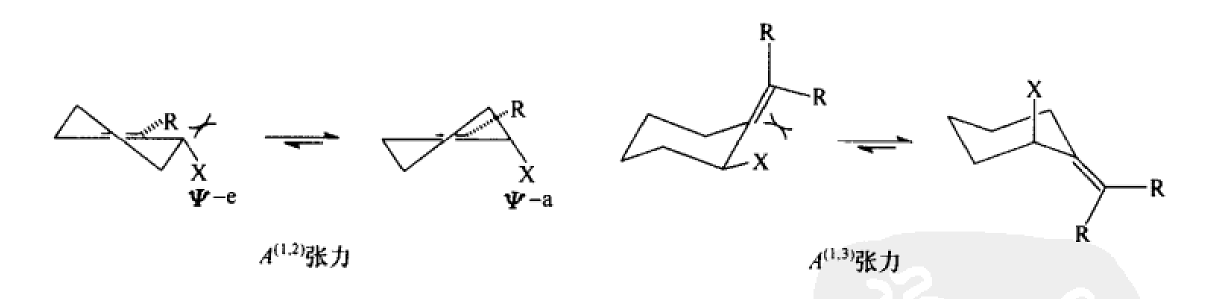


图 11.41　$A^{(1,2)}$和 $A^{(1,3)}$张力示例

在烯胺和其他酮衍生物中，$A^{(1,3)}$张力受到特殊关注，因为发现 $A^{(1,3)}$张力对于合成非常有用，实例示于图 11.42 的反式-1,3-二甲环己烷[186b]和反式-2,6-二甲环己酮[187]的合成。四氢吡咯烯胺以下述方式同时表现出区域和立体选择性：在烷基化后，烯胺本身的双键会处于未取代一侧，以避免 2-烷基和烯胺氮原子的顺式相互作用。类似地，$A^{(1,3)}$张力，无论它来自进攻的亲核试剂 (CH_3I) 或已经存在于酮中，都会强迫 2-烷基取代基进入直立键位置。当然，这需要一个温和的水

解方法，如在反式-2,6-二甲环己酮的情形中；或者完全地避免水解，如在反式-1,3-二甲环己烷中；以阻止最初的产物端基异构化成更稳定的双平伏端基异构体。在2-甲基环己酮 N',N'-二甲基腙烷基化情形中，避免 $A^{(1,3)}$张力导致反式或 E 式腙异构体的形成，然后它（又是由于缺乏 $A^{(1,3)}$张力）必然以直立式被烷基化（因为由于较弱的酸性，在质子吸收中叔 $CH_3C\underline{H}$ 位是动力学非优势的，所以推测偕二烷基化被避开了）。在第三个例子中，C(2) 和 C(6) 位上的甲基都被以直立方式引入，尽管这样会导致严重的同直立相互作用；遗憾的是，水解过程中的部分端基异构化导致了混合物中仅有 60% 的 2a,6a 二甲基酮和 40% 的 2e,6a 二甲基酮。一个令人吃惊但尚未彻底理解的特点是：即使在亚胺中第一个烷基化也是在 N-烷基取代基的同向发生[188]。

图 11.42 $A^{(1,3)}$张力的合成应用

$A^{(1,2)}$张力的一个有趣的应用可以在 solenopsin A 的合成中见到（图 11.43）[189]，前体物亚胺（一个四氢吡啶）还原生成大量的不期望顺式（双平伏式）产物。然而，当在过量的 $Al(CH_3)_3$ 存在下用 $LiAlH_4$ 还原时，这个 Lewis 酸对环氮的络合产生 $A^{(1,2)}$张力，据推测会迫使 n-十一烷基团进入假直立位置；C═N 键的还原如前引入一个平伏 CH_3，然后产生直立-平伏，即反式的立体化学。

图 11.43 solenopsin A 的合成

11.4.7 六元饱和杂环

在 1965 年出版的一部关于构象分析的书[59]中，饱和杂环构象分析的论述用了 12 页的篇幅。按当时的观点，饱和杂环的构象分析除了一些小的修正之外，与环己烷非常相似。然而，在此后的数年间，它们之间的差异已经成为关注的焦点。到 1980 年，关于这个主题的专题著作[190]已达到 152 页之多(也可参阅文献[191～193])。这里仅能对该主题做简要的说明。

简单的饱和杂环都以它们最稳定的构象——椅式存在，表 11.14 给出了它们的翻转能垒。

表 11.14 $C_5H_{10}X$ 的翻转能垒

X:	CH_2	O	S	SO	SO_2	NH	NCH_3
$\Delta G^{\ddagger}$/(kcal/mol)	10.25	10.3	9.4	10.1	10.3	10.1	11.9
$\Delta G^{\ddagger}$/(kJ/mol)	42.9	43.1	39.3	42.3	43.1	42.3	49.8
t/℃	−60 1)	−61 2)	−81 2)	−70 2)	−63 2)	−63 3)	−29 3)

1) 参阅 397 页。

2) 文献[194]。

3) 文献[195]。由化学位移和融合温度计算出的 $\Delta G^{\ddagger}$ 值。

由表 11.14 可以看出，环己烷、哌啶和四氢吡喃的翻转能垒基本上完全一致；周期表中由上至下(O、S，还有 Se，Te——未显示)，能垒变小，这可能是由于扭转势能的减小所致[194]。在杂原子上的取代似乎轻微提升这一能垒：S＜SO＜SO_2；NH＜NCH_3，这也许是由于扭转能垒的增加。

对于最简单的(单-杂)体系，椅式-扭船式的能量差异似乎还不知道；表 11.15 给出了环己烷和二杂体系 1,3-二噁烷和 1,3-二噻烷椅式-扭式之间的差异比较[74,196]。相对于椅式，1,3-二噁烷的扭船式具有较高能量，其差值均大于环己烷

的差值;但 1,3-二噻烷的情况相反。这些差异已经从分子体积的角度给以解释。由于键长大小是 C—O < C—C < C—S,扭船式中碳、氢原子的跨环立体相互作用在 1,3-二嗯烷中最严重,在 1,3-二噻烷中最弱。另一个起作用的因素可能是在 1,3-二噻烷中有更小的扭转势能。事实上,含有四个硫原子的环化合物 3,3,6,6-四甲基-1,2,4,5-四噻烷,是以一种容易测量的椅-扭船式平衡形式存在[197]。

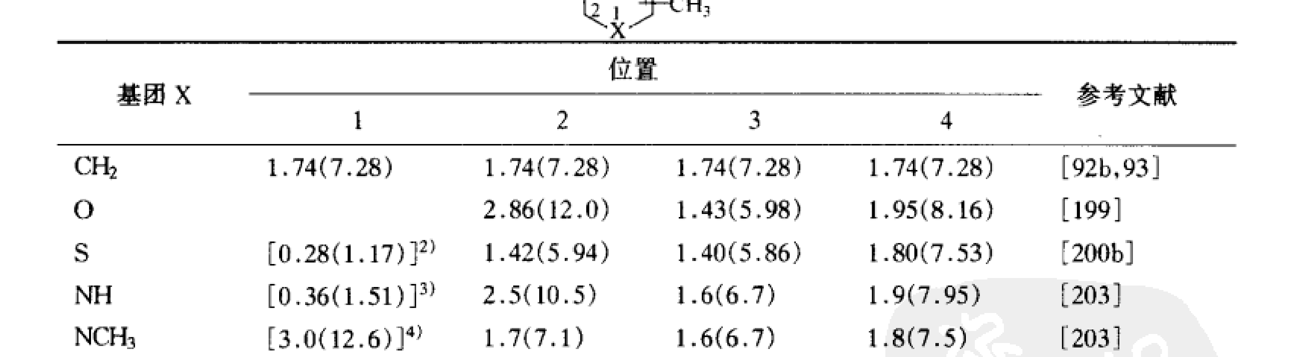
表 11.15 在 (X X 六元环) 中的椅式-扭式 (*c-t*) 能量及熵差

化合物	X	$\Delta G^{\circ 1)}_{c\text{-}t}$	$\Delta H^{\circ 1)}_{c\text{-}t}$	$\Delta S^{\circ 2)}_{c\text{-}t}$
环己烷[3)]	CH_2	4.9 (20.5)	5.9 (24.7)	3.5 (14.6)
1,3-二嗯烷	O	5.7 (23.8)	7.1 (29.7)[4)]	4.8 (20.1)
1,3-二噻烷[5)]	S	2.9 (12.1)	4.3 (17.9)	4.7 (19.5)

1) 在 25℃ 以千卡每摩[尔] (kcal/mol) 表示;括号中的值以千焦每摩[尔](kJ/mol) 表示。
2) 以吉布斯或卡每度每摩[尔] [cal/(deg·mol)]表示;括号中的值以焦每度每摩[尔] [J/(deg·mol)]表示。
3) 也可参阅文献[74]。
4) 真实值或许会更高[74]。
5) 文献[198]。

在六元饱和杂环中甲基的构象平衡列于表 11.16,它列出了在指定位置上具有直立取代基与平伏取代基的环之间的基态自由能差。

表 11.16 在饱和杂环中甲基取代基的构象自由能($-\Delta G^{\circ}$)[1)]



基团 X	位置				参考文献
	1	2	3	4	
CH_2	1.74(7.28)	1.74(7.28)	1.74(7.28)	1.74(7.28)	[92b,93]
O		2.86(12.0)	1.43(5.98)	1.95(8.16)	[199]
S	[0.28(1.17)][2)]	1.42(5.94)	1.40(5.86)	1.80(7.53)	[200b]
NH	[0.36(1.51)][3)]	2.5(10.5)	1.6(6.7)	1.9(7.95)	[203]
NCH_3	[3.0(12.6)][4)]	1.7(7.1)	1.6(6.7)	1.8(7.5)	[203]
NCH_3H^+	2.1(8.8)	1.4(5.9)	2.2(9.2)	1.6(6.7)	[203]

1) 以千卡每摩[尔](kcal/mol) 表示。括号中的值以千焦每摩[尔](kJ/mol) 表示。
2) *S*-甲基硫盐:文献[200a]。
3) 这是 N—H(平伏 H/直立 H)的平衡值,文献[201,202]。
4) 来自文献[204]。

可以看出在碳 4 位上,不同的杂环和环己烷的 $-\Delta G^{\circ}$ 没什么变化;除了如人们所预料的,在精确的环形状上可能有小的变化,C(4) 上的平伏和直立甲基明显是"环己烷样的"。C(2) 和 C(3) 上可看到相当大的变化,其原因可以从图 11.44

中一目了然地看出。在 3-取代体系中，某一个 CH_3/H 同直立相互作用（在直立取代的环己烷中）被一种已知不是很强的 CH_3/:（孤电子对）（参阅下文）相互作用所代替，从而导致了 $-\Delta G°$ 的减少，尽管不是很大的减小（这个差值对于哌啶和 *N*-甲基哌啶尤其的小）。

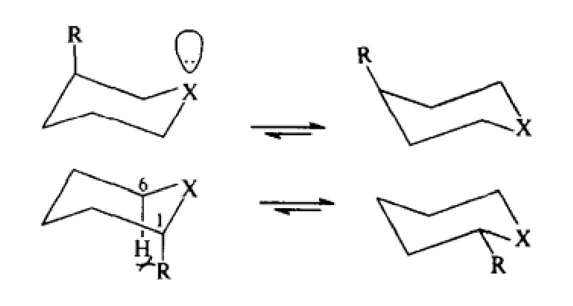


图 11.44　在 3-和 2-取代的杂环己烷上的构象翻转

在 2-取代体系中，与环己烷相比，氮，特别是氧杂环的甲基取代基表现出较大的 $-\Delta G°$，而在 2-甲基噻烷中该值则较小。这似乎是分子体积变化的结果：由于键长顺序为 C—O<C—N<C—C<C—S，C(2) 上的直立甲基和 C(6) 上的同直立 H 间的距离按照噁烷-哌啶-环己烷-噻烷的次序增大，$-\Delta G°_{2\text{-}CH_3}$ 则相应减小（图 11.44）。显然 *N*-甲基哌啶和它的盐中的 2-甲基是前面次序的例外，其原因尚不清楚。它的 *N*-甲基具有非常大的 $-\Delta G°$ 值[204]。

对含有多于一个杂原子的杂环我们只做简单讨论。对 1,3-二噁烷和 1,3-二噻烷体系（图 11.45）的研究在研究更简单的单杂环之前好多年就开展了，因为噁烷、噻烷、哌啶通常不得不用低温 ^{13}C NMR 来研究[205]，示于图 11.45 中的二取代体系的构象平衡可以通过酸催化平衡下的构型改变来达到。由于这些平衡一般说来没有什么令人惊异之处，并且已深入地综述过[190,206,207]，这里我们仅举一个例子：2-甲基-5-叔-丁基-1,3-二噁烷［图 11.45，X = O，R = CH_3，R′ = $C(CH_3)_3$］。这种情形之所以值得注意，是由于 NMR 无可质疑地表明[208,209]，优势构象为 2-甲基在平伏位，5-叔-丁基在直立位；$-\Delta G°$ 只有 1.4 kcal/mol(5.9 kJ/mol)（也可参阅文献[210]）。很显然，与由直立叔-丁基环己烷中（表 11.6）的同直立 H 原子造成的压缩作用相比，1,3-氧原子与它们的孤电子对对直立叔-丁基的空间压缩作用要小得多（表 11.6）。

顺式　　反式

图 11.45　1,3-二噁烷和 1,3-二噻烷的平衡（X = O 或 S）

N-取代的 1,3-氮杂烷体系（图 11.45，X = N—CH_3）受到关注是因为，顺-反平衡是在室温下自发建立的，尽管此平衡在 NMR 时标下很慢：两种异构体都能从谱

图上观察到[211]。对 oxazane 也做了类似的观察[212]。

在环己基体系中(表 11.6),取代基的平伏位置几乎无一例外地总是优势的,观察到的最低的构象能值(对 HgX)大约为零。正如我们现在将要看到的,在杂环体系中却并非如此,在这些体系中有好多例子是直立式优先的。一个适合的例子是噻烷亚砜化物(图 11.46),在此化合物中直立的 SO 以 0.18 kcal/mol(0.73 kJ/mol)[213]的能量而处于优势;即使在噻烷锍盐中平伏优势也只是 0.28 kcal/mol (1.15 kJ/mol)(表 11.16)。

图 11.46　噻烷亚砜的平衡

$\Delta G^{\circ} = +0.18$ kcal/mol(+0.75 kJ/mol)

杂环与碳环体系之间最重要的构象差异是由极性因素造成的。在环己烷中,只有当环上至少有两个极性取代基时极性因素才起作用。另外,在杂环体系,环上至少已存在一个极性基团(有时要多于一个),母体化合物通常都有偶极矩(除非有一个抵消偶极,如在 1,4-二噁烷中)。因此,一个单一的极性环外取代基将产生偶极相互作用(吸引力或排斥力),这要取决于取代基相对于环内一个或多个杂原子的位置,以及这些原子的性质。然而,不只是偶极相互作用产生影响;其他如立体电子因素也经常在发挥着作用。这其中最重要的是端基异构效应[124,214~217]。由于对这个效应的认识源于碳水化合物化学,那么在此处对醛吡喃糖的立体化学做一短暂的停留也是正常的了[59,218]。

己醛糖有代表性的立体分子式示于图 3.17。将这些糖描述为开链的多羟基醛,然而,它与环状的半缩醛存在一个平衡,如图 11.47 中的 D-葡萄糖,且平衡更在环状一边。图 11.47 还表明,半缩醛的实际形状是(噁烷)椅式,在两种椅式构象中更稳定的是 CH_2OH 基团(有时也发生在羟基上)处于平伏键的那种。尽管人们认识到环化也可以以呋喃糖的形式形成五元(THF)环,但此处只讨论吡喃式(六元环)糖。

早些时候我们就已知道,己醛糖有四个 CHOH 类型的手性中心,以 2^4 或 16 个立体异构体(8 对对映体的非对映体)存在。虽然按照现代术语的定义,仅在一个手性中心上构型不同的任何一对非对映己醛糖都被称为差向异构体对,而在经典的糖化学中,术语“差向异构体”特指在 C(2) 构型上不同的糖对,例如葡萄糖和甘露糖(图 3.17)。对图 11.47 的考察表明,16 个立体异构的己醛糖中的任何一个六元环(半缩醛形式)环合都会生成在 C(1) 构型上不同的两个可能的立体异构吡喃糖,这样的立体异构体被称为“端基异构体”,C(1) 有时也被叫做“端基碳”或“端基中心”。由于糖的半缩醛和开链式之间的平衡很容易建立,还由于环合可以形成任意一个端基异构体,所以端基异构存在于平衡的溶液中。然而,有可能通过结晶

的方法将它们纯化;用常规的方法在 50℃以下可以从水中或乙醇中进行葡萄糖的结晶,并生成 α-D-葡萄糖,$[\alpha]_D^{20}+112.2$(H_2O),而从吡啶中结晶或在 115℃下用真空蒸发糖浆,生成 β 端基异构体,$[\alpha]_D^{20}+17.5$。当任意一个端基异构体溶于水时,可以在数小时内建立平衡(精确的半衰期取决于 pH),起始的旋光值逐渐变成 $[\alpha]_D^{20}+52.7$ 的平衡值,这种现象被称为"变旋"。

图 11.47 D-葡萄糖的开链与各种环状分子式

如图 11.47 所示,端基异构糖以符号 α 或 β 来表示。当一个 D 糖(吡喃糖)以这种方式书写,即六元环以环氧在后,端基碳在右侧(所谓的 Haworth 式,如图 11.47)取向时,α 式即是端基羟基(或其他官能团)在环平面下方的端基异构体,而 β 式的羟基位于环平面上方。吡喃糖 L 系列正好相反(α:OH 在上方,β:OH 在下方):α-D 异构体的镜像是 α-L 异构体,而非 β-L 异构体。在两种情形中,在 β 系列中的羟基或其他端基基团与己醛吡喃糖中的 CH_2OH 基团位于同侧。在绝大部分己醛糖的(图 11.47)主要椅式构象异构体中,α 端基异构体具有直立 OH,β 端基异构体具有平伏 OH。

由 D-葡萄糖端基异构体的起始和平衡旋光值,可以计算出,平衡混合物由 36%的直立 α 端基异构体和 64% 的平伏 β 端基异构体组成,因此 $K=1.78$,有利于平伏异构体,$\Delta G^\circ_{25}=-0.34$ kcal/mol(-1.43 kJ/mol)(溶剂为水)。这个值应该与环己烷中的羟基构象能(表 11.6)比较:在羟基溶剂中,$\Delta G^\circ=-0.95$ kcal/mol(-3.97 kJ/mol);很显然葡萄糖的 β(平伏)端基异构体的优势大大小于预期值。这种差异甚至比计算值所暗示的差异更大,如表 11.6 的例子,是由于在噁烷 2 位上的取代基通常具有比相应的环己烷取代基(也可参阅文献[219])有更大的构象

能量。而且,在相应的缩醛,甲基-D-葡萄糖苷[CH_3O 代替 C(1) 位的 OH]中,α(直立)异构体压倒性地超过平伏式异构体,在平衡时的比例约为 2∶1。这种直立端基异构体处于优势的倾向首次由 Edward[221]解释,并且由 Lemieux 将该现象命名为“端基异构效应”[222,223]。这一效应不仅局限于糖类,也可见于简单的 2-烷氧基四氢吡喃以及相应的 2-烷基硫代类似物和环上有硫的类似物(2-烷氧基-和 2-烷基硫代噻烷),如图 11.48 所示[214]。

端基异构效应的起源长期以来就是一个争议的焦点,现在已由实验和量子力学计算(其中一些内容在第 10 章中曾间接提到过)明确地证明。图 11.48 清楚地表明,直立异构体 **A** 比平伏异构体 **B** 具有较小的偶极矩;因此根据方程(2.1)中的静电项 V_E 可知,**A** 是优势的,但是正如前面解释过的,在介电常数增加的溶剂里,由于 V_E 的减小[库仑(Coulomb)定律],以及由于溶剂化项 V_S 变得更有利于较高偶极的构象,所以 **A** 的优势会有所减小。然而正如前面所解释的(图 10.11),还有第二个因素,即 X 上的 p 轨道与 C(1)—Y 键的 σ^* 轨道的重叠,正如图 11.48 中 **A′**所示的等价双键与非键的共振。这种重叠对于平伏 CH_3Y 基团却是不可能的。

	$+\Delta G^\circ$/[kcal/mol (kJ/mol)] CCl₄	CH₃CN
X=Y=O	0.89 (3.72)	0.37 (1.55)
X=O,Y=S	0.48 (2.01)	0.00 (0.00)
X=S, Y=O	1.53 (6.40)	
X=Y=S	0.42 (1.76)	

图 11.48 端基异构效应

对于 X = Y = O,参阅文献[220a];对于 X = O, Y = S,参阅文献[220b];
对于 X = S, Y = O;X = Y = S 的数据取自文献[214]

然而电子的反向移动对两种异构体都是可能的,在这种移动中,环外 CH_3Y 是电子给体,环内 X 是电子受体,如图 11.49 所示(处于反迫位的电子对和键被显著地标出)。这种“相反”的电子给予称为“外-端基异构效应”[214,224~227]。图 11.49 也给出了糖苷中 C—O 键的键距[228]。O(内)—C(5) (143.3~143.5 pm) 键距可以作为比较的标准。O(内)—C(1) 键距 141.6 pm 在直立糖苷中明显地比在平伏式中短,这是因为只有直立式糖苷可以参与到图 11.49 所示的 **A** ⟷ **A′** 电子重叠,它导致了 O(内)—C(1)键的缩短。然而,平伏和直立式糖苷都能够进行如图 11.49 所示的 **A** ⟷ **A″**、**B** ⟷ **B″**或 **B′** ⟷ **B″** 的反向电子移动;因此两者的 C(1)—O(外) 键长都被缩短。这个效应(缩短到 138.2 pm)对于平伏糖苷更为重

要,因为它代表的仅仅是平伏糖苷中可能的轨道重叠。而在直立糖苷中,环外 OCH_3 既可以是给体 **A″**,也可以是受体 **A′**;因此不太强调环外 C(1)—O(外)键(至 140.4 pm)的缩短。

图 11.49　糖苷中的 C—O 键距 (Å)

为了使图 11.49 中 **A″**和 **B″**类的重叠发生,在环外氧上的某一对未共用电子对(**A**、**B** 和 **B′**以粗体显示),必须与 C(1)—O(内) 键成反迫式。在直立异构体中(由于立体原因,认为甲氧基的甲基不能指向环),就要求环外甲基与环氧呈旁式(如图所示)。在平伏异构体中,它也必须与环氧呈旁式,但此时有两种可能的构象(**B** 和 **B′**),其中第一种是立体优势的。在两种情况中都有明确的优势构象,这就是,甲氧基中的甲基与环上的氧,而不是环 CH_2(2) 基团呈旁式。

当在糖的 C(1) 基团,或在四氢吡喃、1,4-二噁烷的 C(2) 基团上是卤素时,情况会更简单,卤素是一个好的电子受体,却是一个差的电子给体。这种情况下,卤素强烈地选择直立式构象,并大为缩短与它邻接的环内 C—O 键。图 11.50 展示了一个实例[214]。端基异构效应对 Br 比对 Cl[214],和对 SCH_3 比对 OCH_3 更重要的事实(图 11.48),是 C—X 键 σ^* 轨道较低能级随着 X 在周期表上向下移动时的一种表现(例如,关于在第二和第三周期元素的端基异构效应的研究,参阅文献[229,230])。

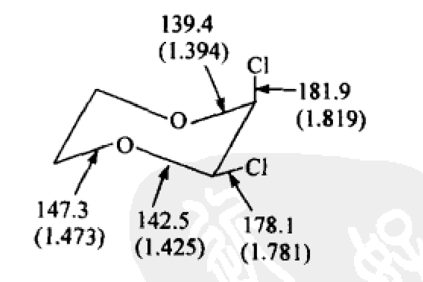


图 11.50　顺式-2,3-二氯-1,4-二噁烷的晶体结构
长度单位以 pm 和 Å(括号中)表示

11.5　非六元环环化合物的化学

11.5.1　三元环

三元环必定是平面的，因此具有相当大的张力（图 11.6），即使环丙烷轨道间的角度由于并非头碰头重叠而比 60°的核间角大许多（参阅文献[231]关于三元环体系生成热纵览）。

环丙烷的总张力只比环丁烷的稍微大一些（表 11.4），这意味着角张力（图 11.6）并不能完全解释这一差异。一定存在一个部分抵消其较大表观张力的环丙烷电子（轨道）稳定化作用（参阅第 2 章中文献[24,232]）。

与所预期的一样，将双键引入环丙烷（环内或环外）会进一步增加张力；环丙烯的张力是 52 kcal/mol（218 kJ/mol）[233]，而亚甲基环丙烷的张力是 41.0 kcal/mol（171.5 kJ/mol）；甲基环丙烯异构化成亚甲基环丙烷释放出 10.3 kcal/mol（43.1 kJ/mol）的热量[234]。尽管环丙烯避免了环丙烷和（在相对较小的程度上）亚甲基环丙烷中存在的 H/H 键重叠，但当环上存在两个 sp^2 杂化的碳原子时，角张力被最大化。

尽管环丙烯张力很大，但两种环丙烯衍生物，苹婆酸（图 11.51，$n=7$）和锦葵酸（图 11.51，$n=6$）仍存在于自然界的种子油中[235]。自然界中还发现了环丙烷的衍生物，如除虫菊酯。

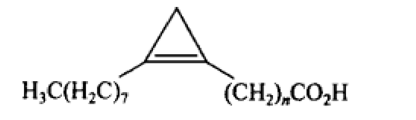


图 11.51　苹婆酸和锦葵酸

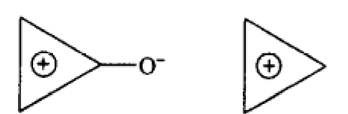


图 11.52　环丙烯酮和环丙烯阳离子的芳香特征

环丙酮[236]也具有非常大的张力，而且相当不稳定；它很容易与水或醇加成，生成偕二醇或半酮缩醇。它的 C═O 拉伸频率异乎寻常地高，位于 1813 cm^{-1}。这意味着在 C═O 键中具有高度的 s 成分，此键产生自角变形最小的具有高度 p 成分的 C—C 键（正常 p 轨道间夹角为 90°，而 sp^3 杂化键夹角为 109°28′）。另外，环丙烯酮却相当地稳定 [《有机合成》（*Organic Syntheses*）[237]中描述了它及环丙烯阳离子（图 11.52）的合成。这两个体系都是芳香性的[238a]]；相反，由环丙烷生成的阴离子，倾向于高度"锥形化"[239]，它是"反芳香性的"[238b]。

11.5.2　四元环

四元环既可以是平面的，也可以是折叠的。平面环具有最小的角张力（图

11.6),但由于它的八对重叠式氢原子,使得它具有最大的扭转张力。此扭转张力可以通过折叠而减小(以角张力的一些增加为代价),这和在环丁烷中所发生的情况完全一样(参阅文献[240],许多信息也摘自该文献)。因此环丁烷是一个具有28°"褶角"ϕ(图 11.53)[241]的翼形分子,其环翻转能垒为 1.45 kcal/mol(6.06 kJ/mol)[241];由原子 1、2、3 和 3、4、1 两个平面所确定的夹角为 180° − ϕ。

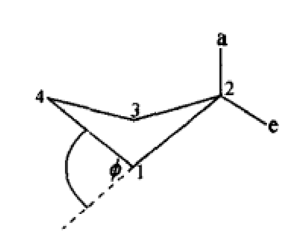


图 11.53 环丁烷的几何形象

环丁烷的翻转能垒足以高到使该分子呈现出两个不同的能量最低点,也就是说,可以定义出两个(重叠的)构象;对于大多数杂四元环也是如此。硫杂环丁烷(三亚甲基硫化物)的能垒达 0.75 kcal/mol(3.1 kJ/mol)。然而,氧杂环丁烷(三亚甲基氧化物)仅有 0.1 kcal/mol(0.4 kJ/mol) 的能垒,事实上可以认为它是平面的,因为单一的分子振动就可以跨越此能垒。1,3-二硫环丁烷的情况类似,它虽然在振动光谱中显示折叠,但以平均平面构象的形式结晶(依据 X 射线结构分析)[242]。

由于环丁烷中的折叠,导致单取代衍生物,如溴代环丁烷可以以直立或平伏式构象异构体(参见图 11.53)存在。像环己基化合物一样,出于立体的原因,平伏式构象异构体是更稳定的构象。溴代环丁烷中两种构象异构体的能量差为 0.85 kcal/mol(3.6 kJ/mol)[243],似乎比相应的溴代环己烷中两种构象异构体的能量差[0.49 kcal/mol(2.05 kJ/mol)] 要大。直立构象异构体的折叠角度 ($\phi_a = 14°$) 要小于平伏构象异构体 ($\phi_e = 20°$)[243]。

在 1,2-二取代环丁烷中,反式异构体是双平伏式的,比起平伏-直立顺式异构体更稳定;环丁烷-1,2-二羧酸的平衡常数为 9(顺-反),与环己烷-1,2-二羧酸的几乎相同,同时两者的解离常数也相似(表 11.1)。反式二酸的 X 衍射结构测定表明,它是双平伏键构象异构体。在 1,3-二取代环丁烷中,预测顺式 (e,e) 异构体更稳定。例如,1,3-二溴环丁烷的反式 (a,e) 异构体不如顺式异构体稳定,其能差为 0.58 kcal/mol(2.43 kJ/mol)。电子衍射研究表明在两种立体异构体中环都是折叠的,而且的确具有预测的 e,e 和 a,e 构象。偶极矩与此估计一致,但认为反式 (e,a) 异构体中的环比起顺式 (e,e) 异构体的更平展一些;这一差异在 1,3-二碘环丁烷中尤其明显,它的顺式异构体中的 ϕ 角(图 11.53)为 48°,反式异构体 ϕ 角为 24°。

与前面提到的三元环的情况相比,环丁烯和亚甲基环丁烷张力 (29 kcal/mol, 121 kJ/mol;27.9 kcal/mol, 116.7 kJ/mol)[28,233,243,244]比环丁烷的张力大不到 3 kcal/mol(12.6 kJ/mol)。尽管环丁烯中的 C═C—C 角从 124.3°(在丙烯中)降至 94.0°[245],但增加的角张力(小于三元环中的!)似乎全部被由于 H—H 重叠的降低而减少的扭转张力所抵消。

11.5.3 五元环

五元环在天然产物中很普遍;如在甾体[246,247]和前列腺素中碳环的D环;呋喃糖、核苷、核苷酸[248]和核酸[249]的含氧环;氨基酸如脯氨酸、羟脯氨酸[250]和生物碱如尼古丁[251]中的含氮环。五元环的碳环平面具有108°的价键角,因此几乎没有角张力。另外,这种构象中的扭转张力相当地大[10对H—H重叠的张力估计在10 kcal/mol(42 kJ/mol)]。为了使这种张力最小化,环戊烷变成非平面的[252],从而将残余扭转张力和角(Baeyer)张力的总和降至平面环数值的约60%(表11.4)。环戊烷最稳定的构象是示于图11.54的信封式(或根据它的对称点群命名为 C_s,参阅4.3节)和半椅式(或 C_2)构象。这两种构象的能量差很小,它们之间的能垒也很低(此分子绝不会越过高能量的平面构象)。因此毫不奇怪,环戊烷是处于快速的“构象流”中,这其中有 C_2 和 C_s 以及各种中间构象。早期人们就认识到[253],环戊烷的五个碳原子在垂直于环平面方向上的连续振动导致了构象的变化。这种振荡运动的明显效果是使平面“突起”(平面原子的脱离),这似乎是绕环的旋转,即使事实上在该方向上没有原子运动。这个过程曾被称为“假旋转”(pseudorotation)。在环戊烷中这种运动非常之快,因而认为它是分子振动而非构象变化或许更妥。然而,在取代环戊烷中,两种构象之间的能垒较高,如甲基环戊烷的能垒为3.40 kcal/mol(14.2 kJ/mol),其最稳定构象(计0.9 kcal/mol或3.8 kJ/mol)是甲基处于信封盖的“平伏”位置(这些及下面的数据参阅文献[254])(图11.54)。环戊酮两种构象之间的能垒是1.15 kcal/mol(4.81 kJ/mol)(在较不稳定的构象之上),但优势构象是羰基位于最不折叠区域中(图11.54和图11.55)的半椅式,其能垒为2.4 kcal/mol(10.0 kJ/mol)。

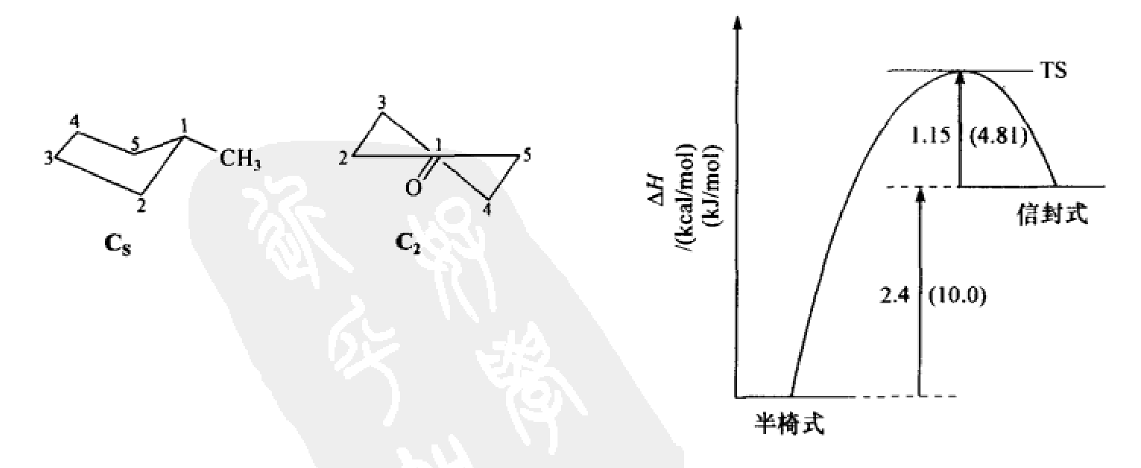


图11.54 环戊烷衍生物的信封式(C_s)和半椅式(C_2)构象

图11.55 环戊酮能量图

环戊烷的构象分析包含了两重含义：一个来自低能垒，它通常不可能像前面的环己烷一样通过低温 NMR“凝结出”取代环戊烷的个别构象异构体。这一点环戊烷与环丁烷相似。然而，假旋转带来了另外的复杂性，不对称取代的环戊烷（如环戊烷-*d*）在假旋转过程中总共有 20 种构象最小值（10 个半椅式和 10 个信封式），另外还有无数能量几乎相同的额外构象形式，正如前面刚刚提到过的独一无二的形式。这样，由于几乎没有任何特别的环戊烷骨架本身的优势构象，取代环戊烷的构象将采取取代基与骨架间相互作用最小的那种构象（如果有多于一个取代基的话，再加上取代基间的相互作用）。结果是，任何一个单取代环戊烷（或杂环戊烷）的构象都可能不同于另外的单取代环戊烷的构象。出于这种考虑，环戊烷完全不同于环己烷，在环己烷中，椅式位于低能谷或低能模型中，在椅式之上次低的能量（对应于扭船式）是 5 kcal/mol（20.9 kJ/mol），它们之间的互变能垒大于 10 kcal/mol(42 kJ/mol)（图 11.13）。当环己烷上具有两个非常大的取代基，如两个叔-丁基时，其中的一个不得不处于直立键，以迫使环己烷环不再处于它的“天然”椅式构象；相反，五元环就没有“天然”构象！

在假旋转环绕运动的过程中（如将折叠转 360°），会有 10 个信封式（其中 5 个构象中的一个碳原子指向上，另 5 个中的一个碳原子指向下），10 个居于环绕运动中两个信封式之间的半椅式（有五对相邻的碳原子可能位于半椅式折叠的最高点：1,2;2,3;3,4;4,5 和 5,1，折叠可以向上也可以向下。由于半椅式是手性的，因此会有 10 个不完全相同的半椅式）。这样，这种折叠可以用两个参数来描述：一个是角 Ψ，用来描述折叠（puckering）从任意定义的原点出发绕五元环移动的程度；另一个是“折叠幅度”q，用来标明一个指定原子离开环平均平面向上或下的距离。环戊烷本身的 q 是 43 pm (0.43Å)[255]。如果人们由 C_s 开始一个假旋转巡回，将会在 $\Psi=18°$时遇到一个 C_2 式，在 $\Psi=36°$时，遇到另一个 C_s 式，$\Psi=54°$时，又遇到另一个 C_2 式，如此旋转每 18° 的间隔，C_s 和 C_2 式交替出现。Ψ 在 360° 内变化，所有的 20 种形式（10 个 C_s ，10 个 C_2 ）都出现一次（即正如折叠绕环转动一次，参阅文献[254]）。

由于已经指出的原因，单取代环戊烷的构象（如氯环戊烷[256]）比起相应的环己烷要难预测得多。在文献中对环戊烷或者是信封式或者是半椅式的假设太简单化了，事实上，根据不同的取代基，应推测它处于两者之间的构象状态。另外，对于二取代环戊烷，可以获得明确的构型（不同于构象）平衡实验数据。对于 1,2-二取代环戊烷，反式异构体比顺式更稳定，二甲基化合物的能差为 1.73～1.94 kcal/mol(7.24～8.12 kJ/mol)，与二甲基环己烷的大致相同（表 11.8）。然而，这种一致可能是偶然的：就环己烷系列而论，主要的差异在于两个平伏与一个直立，一个平伏甲基的不同（甲基基团共有的旁式相互作用几乎抵消掉了），而在环戊烷系列中顺式异构体去稳定化的主要因素或许是处于不到 50° 的（CH_3—C—C—CH_3）扭

转角取代基的直接相互作用,因为大于 50°的角度会导致环戊烷骨架能量大幅度的提升[257]。还发现在 1,2-二羰基甲氧基和 1,2-二苯基环戊烷的反式异构体中具有更大的稳定性。

环戊烯的张力与环戊烷[258]的几乎相等,而在环戊二烯中张力实际上却小得多[233, 244]。很显然在这些化合物中,重叠张力的减小大于对角张力增加的补偿。亚甲基环戊烷的张力比环戊烯的略小[23],然而,由亚甲基环戊烷转变为甲基环戊烯是放热的,其热量为 3.5 kcal/mol(14.6 kJ/mol)[259],也就是说比相应六元环的转变(425 页)放出的热量多。其解释是,在亚甲基环己烷(而非亚甲基环戊烷)中具有优势的 C═C/H 重叠构象(参阅 10.2.1 节)。

环戊酮的构象情况已做过讨论。对环戊酮的加成反应不如对环己酮的加成有利,这是由于反应导致键重叠增加。所以,HCN 对环戊酮加成生成氰醇的平衡常数仅为 3.33,而相应的环己酮为 70[260],$NaBH_4$ 对环己酮的还原速度是相应的环戊酮还原速度的 23 倍[261]。

11.5.4　六元以上的环

已有几篇关于七元、中等、大环构象的出色综述[35,69,262,263]可供参阅。为了介绍这一专题,让我们认为环戊烷具有基本的,但却是单一的假旋转构象。在环己烷中有两组构象:椅式以及扭船组,椅式恰巧是刚性的,从而构成了一个单一成员组(解释参阅文献[66])。随着对更大环的研究,我们将会发现构象组数目在增加,且每组都有几个成员。在每一组中都有几个可以通过"假旋转"(参阅上文)而容易互变的构象,这些"假旋转"涉及一个很低的能垒,通常无法通过 NMR 研究。然而在组与组之间,就环己烷而言,其能垒可以达到 10.3 kcal/mol(43.1 kJ/mol) 的值,因而经常可以通过低温 NMR,用^{1}H NMR 和^{13}C NMR 光谱获得的互为补充的结果来研究各组间的分离。

对于环庚烷和环辛烷,具有一个对称元素的可能构象数目是可预测的(图 11.57 和图 11.59),普通命名附于其构象图上。然而,对于更大的环,这样的表示和命名变得非常复杂,最好使用 Bucourt[137] 的扭转角表示法或 Stoddart 和 Szarek[265](参阅文献[262])的楔形表示法(图 11.56)。在用扭转角标注法中,键上的 + 号表示在四原子 (1-2-3-4)片段中间键 (2-3) 的扭转角是正的,即 1-2-3-4 次序描绘出一个右手螺旋。相反的排列(左手螺旋)用 - 号来表示。在楔形标注法中,1◁2 表示原子 2 在原子 1 前,或原子 1 在原子 2 后;如图 11.56 所示,这些楔形的组合可以揭示分子构象。

对于七元及更大环构象研究的主要方法是 NMR、力场计算,其次是衍生物振动光谱的研究,电子衍射及 X 射线研究。

通过 Hendrickson[257,267] 的经典研究首次揭示了环庚烷[163b,266] 的构象情形,

该研究代表了计算机在分子力学计算中的首次应用。示于图 11.57 中的环庚烷有两组构象：一组包含椅式和扭-椅式；另一组包含船式和扭-船式。这与环己烷的情形非常相似，椅式是柔性构象组的一部分，由于在"平坦端"上严重的重叠，它比很容易进行假旋转且代表了环庚烷最稳定构象的扭-椅式高大约 2.16 kcal/mol(9.0 kJ/mol) 的能量。在第二组中包含了船式和扭-船式，扭-船式比真船式更稳定［能量比船式低 0.53 kcal/mol(2.22 kJ/mol)］，因为与环己烷相似，在后者中有更为严重的重叠。扭-船式与扭-椅式的能差为 2.49 kcal/mol(10.4 kJ/mol)，也就是说，仅为环己烷中扭/椅式差的大约一半；虽然环己烷的椅式几乎是无张力的，但在环庚烷中更稳定的扭-椅式却不能完全避免重叠相互作用。正如它们的环己烷同系物一样，环庚烷的椅/扭-椅式和船/扭-船式两组只有通过相对高的，大约 8.5 kcal/mol(35.6 kJ/mol) 的能垒方可以互变。

图 11.56　扭转角标注法(Bucourt)和楔形标注法(Dale)实例
［采自 N. L. Allinger 和 E. L. Eliel, *Top. Stereochem*(立体化学论坛)**1976**, *9*, 204~205 版权 ©1976 John Wiley & Sons，经出版商允许］

环庚烯体系似乎更多的是以椅式构象存在，C═C 键部分代替了环己烷椅式构象中环上一个碳原子的位置[268,269]。苯并环庚烯衍生物[270]和杂环类似物[271]都已经研究，特别是在 St.-Jacques 的实验室里得到有趣的构象结果。

我们将仅考虑七元环系列中另外一个化合物：环庚三烯。在这个化合物与异构的降蒈二烯之间(图 11.58)存在共价键的互变异构现象(图 2.5)，平衡的位置取决于饱和碳上的取代基。然而此外，船形的[272,273]环庚三烯部分用 6.1 kcal/mol (25.5 kJ/mol) 的能垒[274,275]就可以进行构象翻转(亚甲基颠倒)。在一个 7-取代的 1,3,5-环庚三烯的例子中，它包括两个可能称为平伏和直立的不同的构象异构体。一个关于各种取代基的研究[266]表明，平伏构象异构体更稳定，除了在 C(1)

图 11.57 环庚烷的构象

相对势能值以每摩[尔]千卡表示（kmol/mol）和(括号中)以每摩[尔]千焦（kJ/mol）表示。H 是 Hendrickson[257]给出的值,B 和 S 是 D. F. Bocian 和 H. L. Strauss 给出的值,*J. Am. Chem. Soc.* **1977**. 99. 2876.[经 J. B. Hendrickson 允许采用,*J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4543. 版权©1961 American Chemical Society, Washington, DC]

上还有一个引起重叠的取代基存在的情况。例如,在 1-甲基-7-叔-丁基环庚三烯这种情形中,直立构象异构体就更稳定(也可参阅文献[139])。

图 11.58 在 7-取代-环庚三烯中的构象平衡

环辛烷表现出 10 个以上的对称构象(图 11.59)[276],它们可分为四组。对环辛烷的研究[277~279a]以及对许多衍生物的 X 射线研究表明[276],最稳定的构象组 **I** 是船-椅（BC）和扭-船-椅（TBC）组,在这组中船-椅式代表最低能量。将这组转变成下一个较高能量组,皇冠/椅-椅（CC）扭-椅-椅（TCC）组 **II**,经计算需要 11.4 kcal/mol(47.1 kJ/mol) 的活化能。也就是说,比环己烷中的椅-扭式能垒稍高一些。皇冠组能量只比船-椅组稍高一些［1.0～1.6 kcal/mol(4.2～6.7 kJ/mol)］。已经估测出在室温下[277,279]环辛烷含有大约 6% 的皇冠构象异构体。除了高对称性带来的低熵之外,皇冠式构象的主要问题是重叠张力,该张力在杂环辛烷中减小;因此在皇冠构象中,1,3,5,7-四氧环辛烷最稳定。环辛烷构象的第三组 **III** 包括船式（B)、扭-船（TB）和船-船（BB）构象。很容易就可以看出,这些构象都存在严重的重叠张力;尽管该组与船-椅组的计算能垒仅为 9.4 kcal/mol(39.3 kJ/mol),但它们在环辛烷中占的比例极少。剩下的构象 **IV** 组包括椅式（C）和扭-椅（TC）式,经计算它们的能量非常高［超过船-椅式 8 kcal/mol(33.5 kJ/mol)］,是环辛烷不实际的构象形式(这对船式/扭-船/船-船组的船式成员同样适用)。

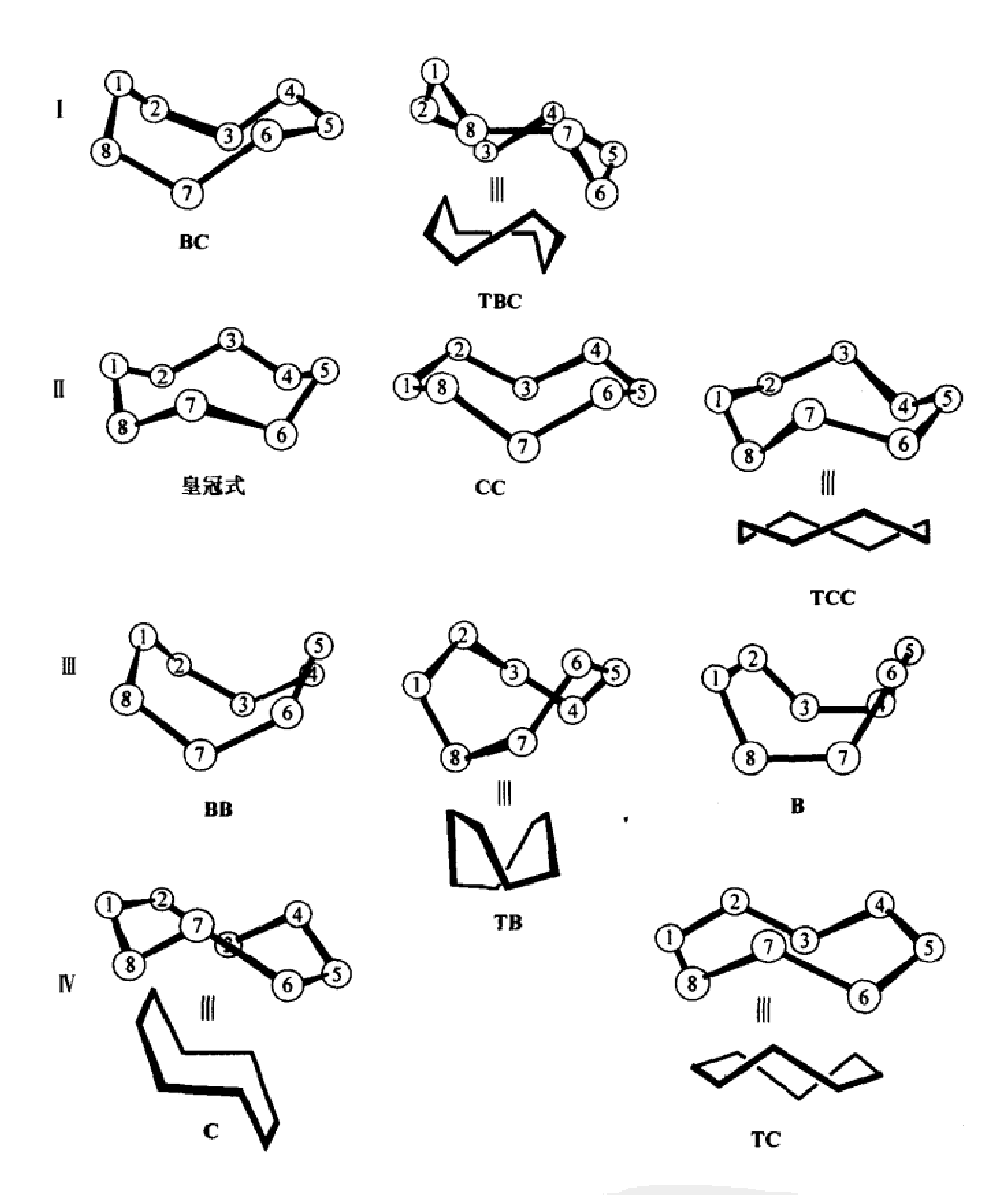


图 11.59　环辛烷构象

[经 F. A. L. Anet 允许采用，*Top. Curr. Chem.*(现代化学论坛)**1974**, *45*, 178 页。版权© 1974 Springer Verlag, Heidelberg, Germany]

Anet[263]已经讨论了环辛二烯和环辛三烯的构象。具有 8 个（$4n$，$n=2$）π 电子的环辛四烯[280](图 11.60)不是芳香性的,因而并不能从平面结构得益。事实上,该分子是浴缸形[281]的,因而相对无张力。与环己烷的椅式相似,环辛四烯浴缸可以经历环翻转（**A** $\rightleftharpoons$ **B**）而变成另一种浴缸;在各种取代的环辛四烯中该过程的能垒是 14.7 kcal/mol(61.5 kJ/mol)[282]。双键迁移（**B** $\rightleftharpoons$ **C**）的能垒明显要高,略高于 17 kcal/mol(71 kJ/mol)。前一个过程允许双键保持区域化,而后一

过程与之不同，可能涉及一个反芳香的 8π-电子过度状态 **D**（图 11.60，也参阅 248 页）。

经由　?

A　B　C　D

图 11.60　环辛四烯中的环翻转 **A** ⇌ **B** 和键迁移（**B** ⇌ **C**）

环壬烷和环癸烷[263,283]都表现出有趣的立体化学性质。图 11.61 描述了环壬烷的四个最低能量构象以及它们的计算势能：扭-船-椅（TBC 或［333］）（后者是指该构象有三个“直线”片段，每一条直线上有三个键）；扭-椅-船（TCB 或［225］）；扭-椅-椅（TCC 或［144］）和扭-船-船（TBB 或［234］）。从计算的能量可以明显地看出，环壬烷应该主要以［333］式存在，尤其是在低温下，这已由 NMR 研究证明[284]。因此，几个环壬烷衍生物，如环壬胺溴化氢[285]以［225］构象结晶，这令人感到十分吃惊。环壬烷详尽的 NMR 重新探索[286]不仅揭示了两个少数构象异构体［225］和［144］的存在，而且还表明这些构象异构体比对称的［333］构象异构体具有明显高得多的熵值，这在计算中不够明显。因此据估计，在室温下环壬烷由 40% 的［333］、50% 的［225］及 10% 的［144］构象异构体组成；即在室温下［225］占主要地位。这也许能解释为什么在环壬烷衍生物的晶体中发现了［225］构象异构体；它还强调了在 MM3（参阅 2.6 节，也可参阅文献［279b］）出现之前力场计算的局限之一：它们可以估算与焓密切相关的势能，但在熵差相当大的情况

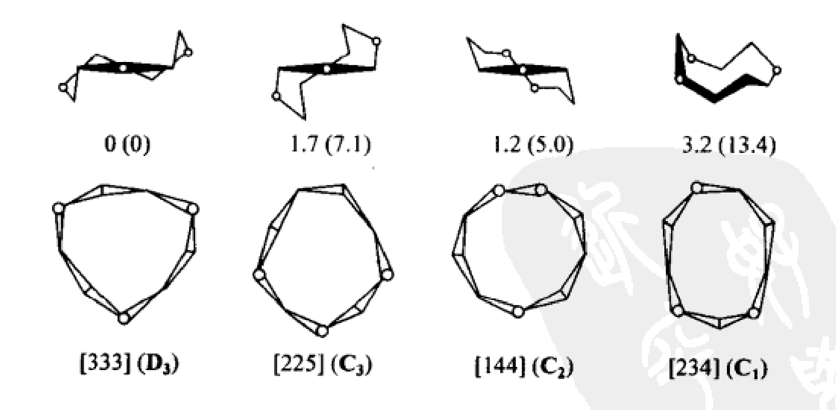


图 11.61　环壬烷最低能量构象

相对势能以每摩［尔］千卡（kcal/mol）表示；括号中的值以每摩［尔］千焦（kJ/mol）表示

［经 R. S. Glass 允许采用，*Conformational Analysis of Medium-Sized Heterocycles*（中等大小杂环的构象分析）。版权© 1988 VCH, New York, 53 页］

下，与自由能无关。也应注意，由于在低温下熵贡献很小，所以计算值或许可以由低温 NMR 实验证实；然而，除非能够细致地做到构象分布的温度依赖性测定，否则室温下的构象组成可能与测量值和计算值都明显不同。

环癸烷衍生物提供了两个有趣的构象研究结果。计算的最低能量构象是"矩形"的[2323]；它适合菱形晶格，或许可称之为船-椅-船（BCB）式（图 11.62）。绝大多数通过 X 射线衍射研究的环癸烷衍生物都属于这种构象[283]，只有一个明显的例外[287]。的确，当研究环癸烷本身的电子衍射图形时[288]，实验强度和辐射分配曲线与 BCB 构象异构体的计算值吻合得非常好。然而，键长、键角和扭转角与各种环癸烷衍生物的 X 射线研究结果吻合较差。因此决定将电子衍射（ED）研究与力场计算结合起来（这是一个已知的提高电子衍射研究精确度的方法）。当使用这一方法时，发现 BCB 构象不再与 ED 数据有好的吻合（可参阅文献[289]），但当假设环癸烷是一个由二分之一的 BCB，三分之一的 TBC，其余部分为等量的 TBCC 和 BCC 构象异构体的混合物时，便可获得一个更好的吻合度（也可参阅文献[289]）。

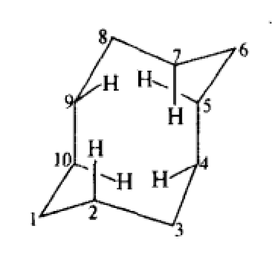


图 11.62　环癸烷的船-椅-船（BCB）构象

对于十一、十三、十五元环，仅有有限的信息可供使用[262,290a]。十二元环已通过 X 射线衍射[291]、NMR 光谱[263,289,290b]及电子衍射和分子力学结合法[292]研究；其稳定构象是"正方形"的［3333］构象异构体（$\mathbf{D_4}$，图 11.63），位置交换能垒是 7.3 kcal/mol(30.5 kJ/mol)。对于单取代的环十二烷，"角取代"和"非角取代"的构象异构体之间存在一个构象平衡[293]。对于更大的偶数环，最稳定构象对应于菱形晶格类型：环十四烷为"矩形"［3434］（图 11.63）[289]，环十六烷为"正方形"［4444］（图 11.63）[294]，其位置交换能垒为 6.7 kcal/mol(28.0 kJ/mol)。用 X 射线衍射和分子力学结合法已经研究了一个环十三烷衍生物[295]。

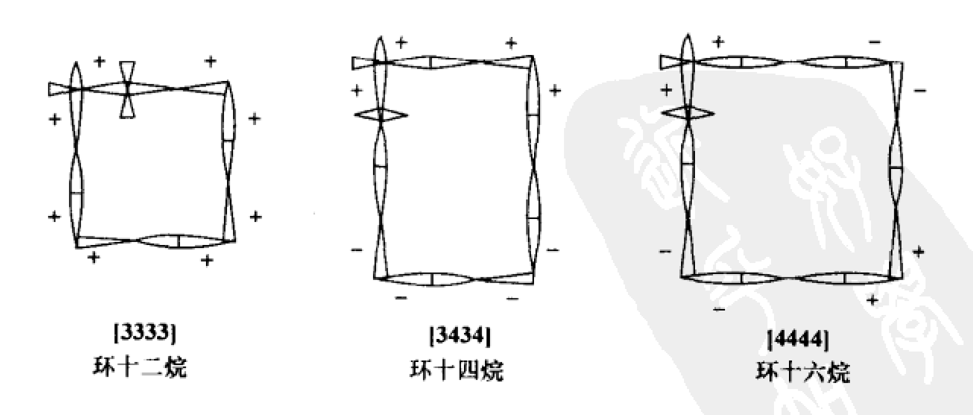


图 11.63　环十二烷、环十四烷、环十六烷的最稳定构象

正如所有大小的含磷环的构象[296]和立体化学已有综述文章提到一样，含氧、氮、硫和磷的大于六元环的构象也有综述文章提及[264]。

11.6 稠环、桥环和笼状环体系的立体化学

上述类型的环体系化学已被广泛研究[23,24,297~300]，这里仅讨论一些有代表性的例子。我们选取的例子或者是因为它们有特殊的兴致(高张力、极端情况、高对称性等)，或者是因为该环系特别广泛地存在。

11.6.1 稠环

稠环的通式示于图 11.64。最小，也最具张力的实例是二环[1.1.0]丁烷，这里 $m = n = 3$(图 11.65，**A**)，其张力能为 66.5 kcal/mol(278 kJ/mol)(除非另外指明，这里或文中其他地方的张力能均取自文献[23])。它的结构已经确定[301]；其折角是 58°，比起环丁烷的要大得多，它的 C—C 键异乎寻常的短 (149.8 pm，1.498 Å)。

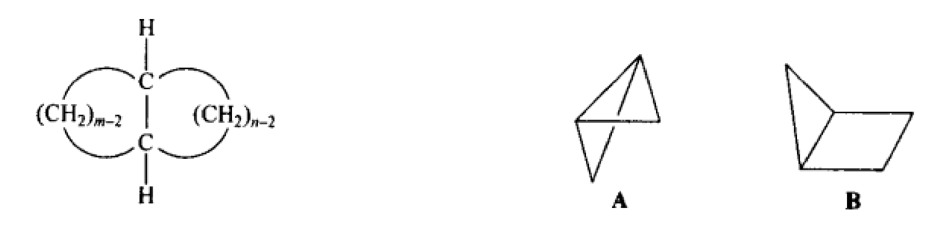


图 11.64 稠环

图 11.65 二环[1.1.0]丁烷和二环[2.1.0]戊烷

二环[1.1.0]丁烷的张力(图 11.65，**A**)超过了两个独立环丙烷张力的总和(表 11.4)，大约为 11.5 kcal/mol(48 kJ/mol)；相反，在稠环体系中下一个高一级的二环[2.1.0]戊烷(图 11.65，**B**)的张力是 57.3 kcal/mol(240 kJ/mol)，比环丙烷和环丁烷张力的总和大不到 4 kcal/mol(16.7 kJ/mol)，在更高级的二环[n.1.0]烷烃中的张力能接近于两个稠合环的张力之和。

图 11.65 所示的碳氢化合物是顺式稠合。那么什么是图 11.64 中所示反式稠合类型的最小二环碳氢化合物呢？正如反式-二环[4.1.0]庚烷(图 11.64，$m = 6$，$n = 3$)的酮和醇衍生物一样，已知最小的含有一个三元环的反式稠合二环碳氢化合物[304]，反式-二环[5.1.0]辛烷(图 11.64，$m = 7$，$n = 3$)也已经制备获得[302,303]；对于更小的反式稠环体系的计算参阅文献[305]。在[5.1.0]结构中，反式异构体比顺式[306]更不稳定，能量差大约为 9 kcal/mol(37.6 kJ/mol)，但这个差值在 [6.1.0]化合物中消失[307]。反式-二环[3.2.0]庚烷(图 11.64，$m = 5$，$n = 4$)[308]和它的酮前体[309]也是已知的。下一个高一级的同系物，顺式-和反式-二环[4.2.0]辛烷(图 11.64，$m = 6$，$n = 4$)的结构已通过电子衍射确定[310]。顺式异构体中四元环(图 11.53)的

折起角 ϕ (23°) 在正常范围之内,环己烷环承受了绝大部分张力,使得它的环内扭转角在环衔接处由正常的 55° 减至 32.8°。在反式异构体中,四元环的折叠角异常地高 (45°);同时环己烷环也以 69.8° 的环内扭转角过度地折起(以此减小外环 e,e 扭转角)。只有反式-二环[2.2.0]己烷(图 11.64, $m = n = 4$)[311]的计算数据可供使用。桥烯二环 [2.2.0] 己-1(4)-烯[312]和 7,7-二甲基-二环[4.1.0]庚-1(6)-烯[313](图 11.66)也已合成,但只对它们的低级同系物做过一些理论研究[314,315a],二环[3.1.0]己-1(5)-烯[315b]和含有二环[2.1.0]戊-1(4)-烯[316]与二环[1.1.0]丁-1(3)-烯[317]的体系,最多只能以短暂的中间体存在。

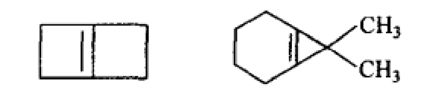


图 11.66 二环[2.2.0]己-1(4)-烯和 7,7-二甲基二环[4.1.0]庚-1(6)-烯

我们现在转向更常见的稠环体系。二氢化茚的顺式和反式异构体(图 11.67)早已为人所知。反式(外消旋)异构体的燃烧热比顺式(内消旋)异构体低,但差值只有 1.065 kcal/mol(4.46 kJ/mol)[318]。明显小于顺式-和反式-1,2-二甲基环己烷之间的差异 (1.74 kcal/mol, 7.28 kJ/mol)。这一差值更小推测是由于,在反式异构体中的环稠合张力大于顺式的。这并不令人感到吃惊;从模型中可以看到,五元环中环内扭转角正常的最大值是大约 45°,环己烷中正常的环外 1,2-反式扭转角却是 64° 的量级,这便造成了前面的结果。因此,必定存在一个可观的和能量上不利的六元环折起,或许五元环也是如此。反式-茚烷[319]的电子衍射数据表明,在六元环环衔接处的环内扭转角的确从 55° 增加到 61.1°,同时环外 (e,e) 角度相应降低。在顺式异构体中问题较少;尽管环戊烷的最大期望扭转角 (45°) 明显要小于环己烷中环外顺式扭转角 (56°),但减小后者角度的六元环平展化要相对容易(计算几何学;文献[319])。

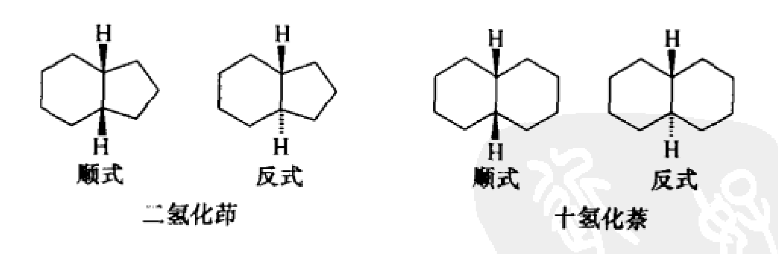


图 11.67 二氢化茚和十氢化萘

正如在 1,2-二甲基环己烷中一样(表 11.8 及其解释),熵有利于二氢化茚的顺式异构体,但其差值稍大[2.04 cal/(mol·K), 8.54 J/(mol·K)][318];在 25℃ 生成的 $\Delta G°$ 为 0.50 kcal/mol(2.09kJ/mol),有利于反式异构体。由于 $\Delta H°$(有利于反式)和 $\Delta S°$(有利于顺式)的相反趋势,在大约 200℃ 时 $\Delta G°$ 有一交叉点;在该温度以上顺式更稳定[320a]。

早在 1936 年就得到了二氢化茚的低级同系物,二环[3.3.0]辛烷(图 11.68)的顺、反异构体[321]。前面提及的与反式-二氢化茚相关的思考甚至在更大程度上适用于这个低级同系物的反式异构体:环戊烷最大正常折叠角 (45°) 被迫调整为环外反式扭转角 (75°),这样必然导致两个环的扭曲。该异构体的张力的确为 6.4 kcal/mol (26.8 kJ/mol)[322] [与早期 6.0 kcal/mol(25.1 kJ/mol)[321] 的测量值非常相似]。令人惊奇的是以 O 或 S 取代 CH_2(2)[323] 或以 O 和 NR 取代 CH_2(1 和 3)[324] 的反式-二环[3.3.0]辛烷的杂同系物的反式异构体,可以由通常的合成方法很方便地制备;人们尚不清楚是该体系张力较小,还是尽管它们有张力也可以容易地制备。

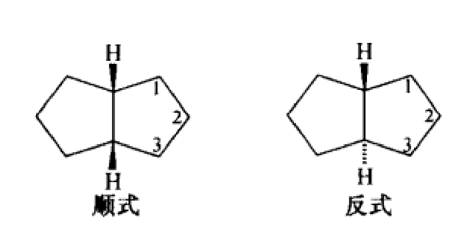


图 11.68 顺式-和反式-二环[3.3.0]辛烷的结构

十氢化萘(图 11.67)是一个在历史上非常重要的分子,因为它曾被用来从实验角度证明 Sachse-Mohr[54] 关于六元环的椅(和船)形状的理论(参阅 11.4.1 节)。两个平面六元环(如 Baeyer 所述)只能以顺式稠合;相反,Mohr 预测[54]:具有折叠六元环的十氢化萘可以以顺式和反式异构体存在。这一假设通过反式－十氢化萘的分离而得以证实[325]。那时人们相信顺式-十氢化萘以双船式存在,但现在已非常明确,由电子衍射测定已[326]阐明,事实上两种异构体都像环己烷一样,以尽可能减小扭曲的双椅式存在(图 11.69)。

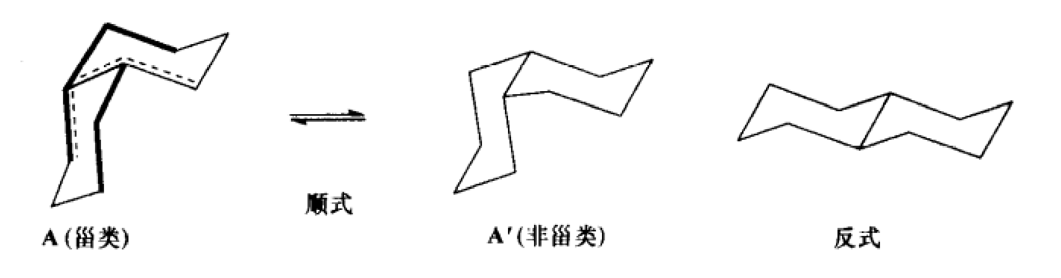


图 11.69 顺式-和反式-十氢化萘的椅式构象

反式-十氢化萘的骨架是锁定的:它可以翻转成船-椅式,甚至翻转成具有相当高能量的船-船体系,但却不可以(像环己烷一样)转变成另外一种椅-椅体系,因为这将要求四个亚甲基跨越椅子相反侧上的两个直立位置,这在几何学上是不可能的。反式-十氢化萘体系,像前面所讨论的固定于同一构象的 4-叔-丁基环己基体系,它也可以作为构象锚栓(图 11.15),在后面我们将会看到有关此点的证据;相反,顺式-十氢化萘有两种可以互变的椅-椅结合(为了影响互变,两个椅子都要翻转)。正如在顺式-1,2-二甲基环己烷中一样,这两个构象异构体 (**A**,**A′**,图 11.69) 不完全一致,但却是对映异构的。

如果人们将十氢化萘的每一个环都看成是另一个环的取代基,他们就会注意到在反式-十氢化萘中所有相关的亚甲基都是平伏的,因而它们是反迫的。图 11.69 中的 **A** 表明顺式-十氢化萘中存在三个环外旁式相互作用,用粗线或虚线标记的键。最初看上去似乎有四个这样的相互作用,因为每个环上的一个亚甲基对于另一个是直立的,并产生两个这样的旁式相互作用或在两个环中有四个。然而,如果人们像在图 11.69 那样标记相关相互作用的话,就会注意到它们的(虚线)其中之一是与两个直立亚甲基共用的,所以只剩下三个这样的相互作用。如果在液相中每一个这样的相互作用值是 0.87 kcal/mol(3.64 kJ/mol)[直立甲基环己烷(1.74 kcal/mol 或 7.28 kJ/mol)的一半;参阅表 11.6],则总值应该是 2.61 kcal/mol(10.9 kJ/mol);与实验值[异构化热[320b,327];与燃烧热相差 2.7 kcal/mol (11.3 kJ/mol)[328]]吻合得很好。

顺式-和反式-十氢化萘的对称点群分别为 $\mathbf{C_2}$ 和 $\mathbf{C_{2h}}$;两者都有 2 的对称数和 $-R\ln 2$的对称性熵值。然而,顺式异构体以一对对映体存在(虽然在室温下不可分离,因为环翻转将一个对映体转化为另一个),因而具有一个 $R\ln2$ 的混合熵;反式异构体是非手性的,因此顺式的熵优势应为 $R\ln2$ 或 1.38 cal/(mol·K)[5.76 J/(mol·K)]。实验值[320b,327]为 0.55～0.60 cal/(mol·K)[2.30～7.51 J/(mol·K)],明显小于前面的值;因此,必定有另外的因素影响着顺、反异构体的熵差。室温下,顺式-十氢化萘环的环翻转 $\Delta G^{\ddagger}$ 的能垒为 12.3～12.6 kcal/(mol·K)[51.5～52.7 kJ/(mol·K)][329,330],明显高于环己烷的这一能垒。

由于反式-十氢化萘在构象上是刚性的椅式-椅式体系,所以其上的取代基将占据定义明确的直立或平伏位置(图 11.15)。示例见图 11.70:1-羟基-反式-十氢化萘显示羟基取代基是平伏的,而在 2-甲基-反式-十氢化萘中甲基是直立的。

图 11.70　单取代反式-十氢化萘

含义局限的描述符号 α 和 β 被用来描述十氢化萘体系的相对构型。描述符号 β 表示取代基与相近的环稠合处的氢位于同侧,α 则表示取代基与之处于异侧(在图 11.70 和图 11.71 中相近氢原子用斜体表示)。

由于顺式-十氢化萘体系是可变的,所以它的取代基既可以占据平伏位也可以占据直立位,而且由于骨架平衡移动没有偏向(1:1,因为两种构象是对映异构的,参阅上文),优势构象将是取代基处于平伏位置的构象。这样图 11.71 中的平衡 **A**

H OH H H OH H OH

A　　2β-羟基-顺式-十氢化萘

H NH_2 H H H_2N H NH_2

B　　“甾类”　“非甾类”

1α-氨基-顺式-十氢化萘

图 11.71　单取代顺式-十氢化萘

将向右(平伏 OH)移动至 OH 基团 ΔG° 值(表 11.6)的程度;平衡 **B** 作为另一个构象异构体中相当大的 NH_2/CH_2/H 相互作用(表 11.9)的结果,将向右移动。

在含有三个环的稠环系统中,对全氢化菲和全氢化蒽进行了最深入的研究。前者(图 11.72)构成一个 ABBA 体系,并具有四对对映体和两个内消旋体(参见己

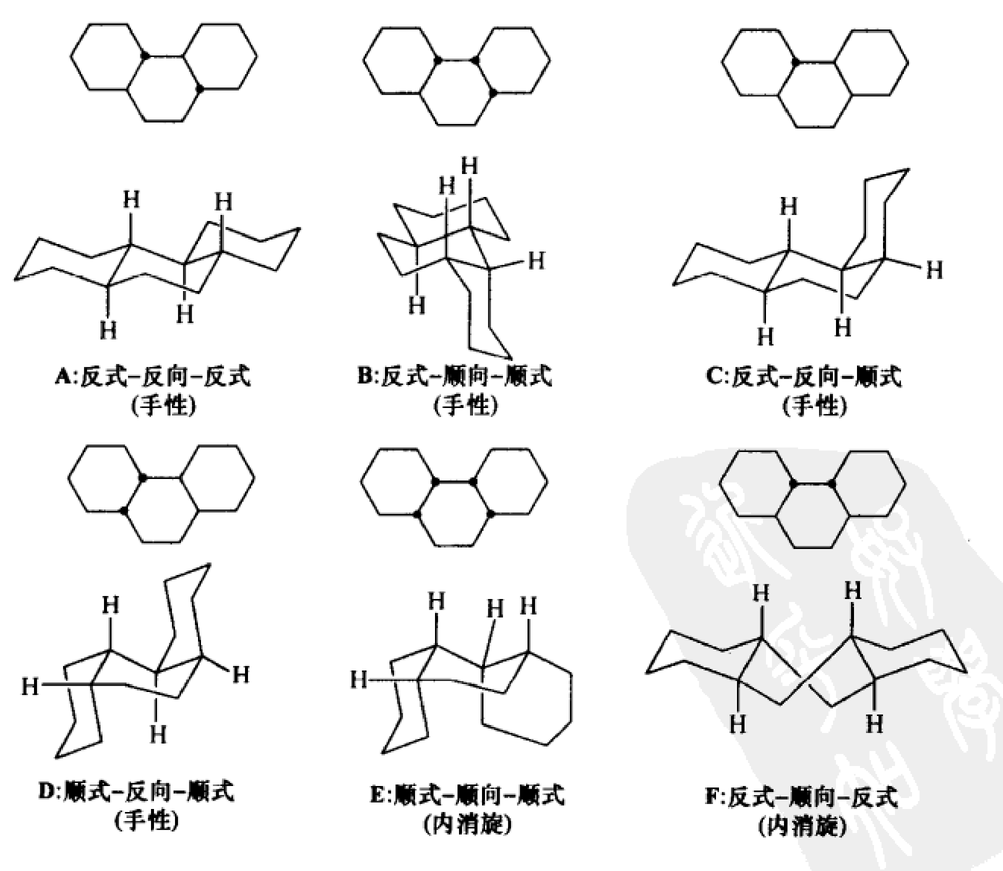


图 11.72　全氢化菲

糖二酸,图 3.22)。在许多年前的一项漂亮的工作[331]中,就已合成并阐明了这些化合物的立体化学,它已被总结在其他文献中[332],即使在今天,这项工作也是立体化学推理的一个有挑战性的练习。

在构象讨论的基础上六个异构体的相对稳定性排列如下[333]: **A** 没有直立取代基; **B** 和 **C** 各有一个;**D** 有两个;**E** 有一对同向直立取代基,**F** 的构型必定是中间环处于扭式(假如它是椅式的,外环连接将是 e, e, a, a,如我们已讨论过的,在反式-十氢化萘中 a,a 稠合是立体禁阻的)。在一个衍生物中扭式结构已被 X 射线结构分析所证实[334]。立体异构体的相对构象能已通过分子力学计算得到[335],并经实验证实[336]。

这里依次是关于命名及标注法的注释。环连接处的圆点表示向上或向前的氢,没有点表示向下或向后的氢。描述符号"反式"(*trans*)和"顺式"(*cis*)用来描述类-十氢化萘的环连接(参见图 11.67 和图 11.69),而描述符号"顺向"(cisoid)和"反向"(transoid)则用来描述两个相邻环与包括两个外围环的中间环的连接(在较早文献中,"*syn*"和"*anti*"为 cisoid 和 transoid 之意)。

全氢化蒽示于图 11.73。有 3 个内消旋异构体和两对对映体(顺式-反向-顺式异构体有一个对称中心)。原来曾定性预测过[333]的异构体的相对稳定性已通过分子力学计算和实验确定[337];计算与实验数据总结于表 11.17。异构体 **E** 的不

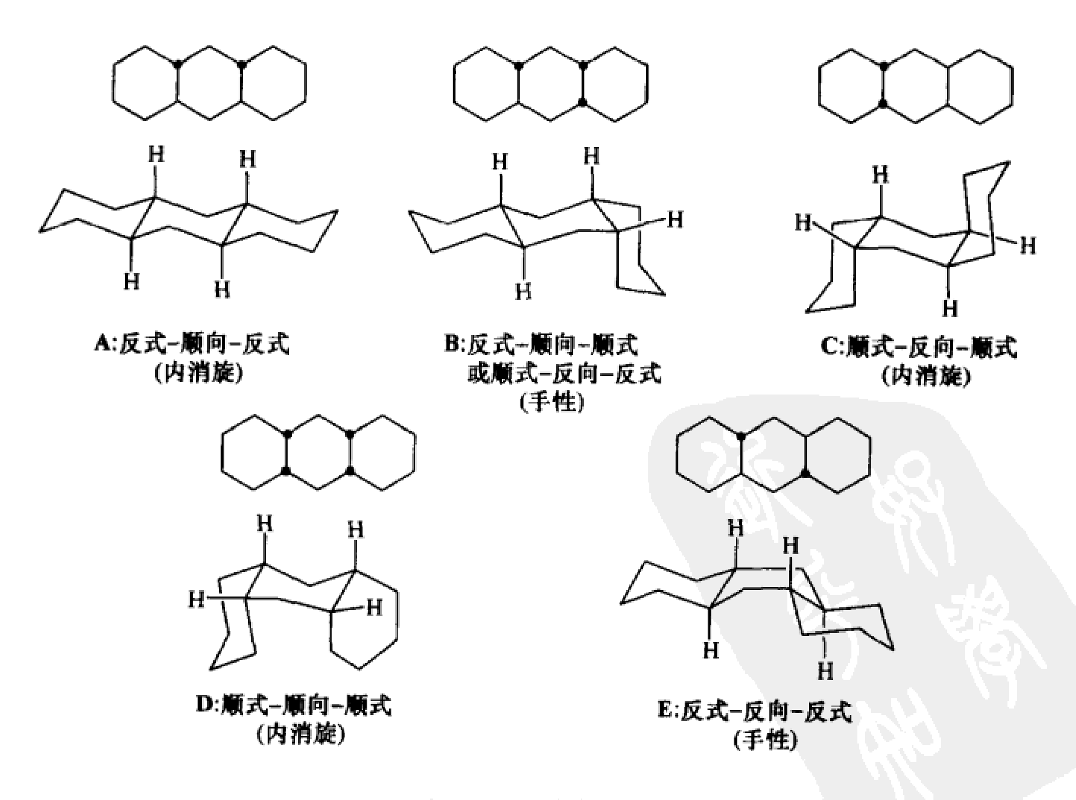


图 11.73　全氢化蒽

稳定性由中间环的强迫船式(不是扭式!)构象所致,异构体 **D** 的不稳定性则源于同向直立亚甲基的相互作用。有趣的是,具有船式中间环的 **D** 的另一个构象异构体比起椅式仅有稍高一点的能量,在217℃时有 13% 的贡献。

表 11.17 全氢化蒽的计算及实验焓和实验熵1)

异构体	ΔH° 计算值 /(kcal/mol)2)	ΔH° 实验值 /(kcal/mol)2)	ΔS° 计算值 /[cal/(mol·K)]3)	ΔS° 实验值 /[cal/(mol·K)]3)
A	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
B	2.62 (11.0)	2.76 (11.5)	+2.8 (+11.7)	+2.1 (+8.8)
C	5.56 (23.3)	5.58 (23.3)	+1.4 (+5.9)	+0.3 (+1.3)
D	8.13 (34.0)4)	8.74 (36.6)	+2.2 (+9.2)	+4.0 (+16.7)
E	5.86 (24.5)	4.15 (17.4)	0 (0)	−1.6 (−6.7)

1) 相对于异构体 **A**,文献[337]。
2) 括号中的值以千焦每摩[尔](kJ/mol) 表示。
3) 括号中的值以焦·每摩[尔]·每开[尔文][J/(mol·K)] 表示。
4) 包括 13%的船式贡献。

我们现在离开本主题,简短地进入一个高度不饱和的体系 9,10-二氢蒽(图 11.74, **C**)[117,157,161]。我们曾提到过:1,4-二氢苯(图 11.74, **A**)是一个具有相当低的能量最小值的平面分子。在 C(1) 上引入大体积的取代基会使此分子[338,339]和相关的 1,4-二氢化萘(图 11.74, **B**)[159,161]去平面化。取代基将占据假直立位置,推测是由于涉及二氢萘中周边位置的 $A^{(1,2)}$张力(图 11.41)。当像 9,10-二氢蒽一样有两个周边位置时,推测即使在母体分子中,R = H(至少在固态)时[340, 341],也是非几何平面的(图 11.74 **C′**)。

图 11.74 1,4-二氢苯、1,4-二氢化萘和 9,10-二氢蒽的结构

在几乎所有的情况下对 9-取代的 9,10-二氢蒽构象的研究表明,取代基主要处于假直立位[157,161]。这里的情况与环己烷中非常不同:此时没有同向直立氢原子,假直立取代基的唯一干扰来自 C(10) 上的跨环直立氢。这种干扰可以通过某些环平展而最小化。相反,在平面或假平伏构象中,会存在取代基与苯环上周边氢原子剧烈的立体相互作用。

现在我们回到饱和稠环体系,尤其是甾体化合物,一类广泛存在于自然界的化

合物。这些化合物的组成、相对和绝对构型已通过化学方法[342,343]和 X 射线晶体学所确定[247,344]。实际上所有的天然甾体可分为两大立体化学类，A/B 反式（反式-反向-反式-反向-反式）和 A/B 顺式（顺式-反向-反式-反向-反式）系列，如图 11.75 所示。示于图 11.76 中的构象式由 Barton 提出[58]，它们解释了甾体许多、但不是绝大多数的物理和化学性质。构象原则与前面对较简单的环己烷所使用的原则相同（11.4.1 节）。在讨论它们之前，我们需要解释一下甾体中的局部立体化学命名：与角甲基处于同侧的位置标为 β，而那些处于异侧的位置标为 α。图 11.76 显示了 A/B 反式稠合体系（左），而在 A/B 顺式稠合体系中（右；在这两个体系中，环 B、C 和 D 的描述符号相同）仅显示了 A 环中的这些位置。在 α 与 β 以及直立与平伏之间没有一一对应关系，但图 11.76 可以使人们推断出 A/B 反式或 A/B 顺式稠合甾体核中的每一个位置的这种关系。

图 11.75　甾体

图 11.76　甾体中的立体化学描述符号

其他地方[59]已给出了无数关于甾体以及三萜系化合物和生物碱的立体异构体的反应性和稳定性的构象理论基础[59]。平伏取代基比直立取代基更稳定，它们在由立体位阻控制的反应中，如醇的乙酰化和酯的皂化反应中更迅速；它们在立体协助的反应，如铬酸氧化（图 11.30～图 11.32）反应中更慢。加成和消除反应经由

双直立模式进行；因此，溴与 2-胆甾烯（A/B 反式，双键位于 2,3 位）加成时，首先生成双直立的 2β,3α-二溴胆甾烷，它在加热时，部分地转化为双平伏的 2α,3β 异构体（热力学控制；由于前面讨论过的立体和极性因素的相反作用，平衡时两种异构体都出现）。2β,3α-二溴化物（双直立）的碘-诱导消除比起 2α,3β-二溴化物（双平伏）的消除要快得多，等等。在同直立甲基存在下的直立 2β,4β,6β 和 8β 位比其他的直立位阻力更大；具有两个同直立甲基的 11β 位是所有位置中位阻最大的。五元环比起六元环折叠较小，因此在该环上取代基的直立和平伏性质不是那么确定。

两个角甲基基团阻止了试剂从顶部（β）一侧的进攻。结果在简单的环已烯中从双键任意一面具有均等的进攻机会，双键的加成（例如，环氧化和卡宾加成）在甾体中通常变得只能从 α 侧进行进攻。

11.6.2 桥环

图 11.77 显示了简单桥环的一般通式：m、n 和 $o \neq 0$（对比示于图 11.64 的稠环体系）。最小的可能的桥环体系，二环[1.1.1]戊烷（图 11.78, **A**）已经合成[345]，并相对稳定。它的结构已通过电子衍射确定[131b,346]，呈现出显著的短的跨环非键 C(1)—C(3) 键距 184.5～187.4 pm（1.845～1.874 Å）；实际上这是已知最短的非键碳原子距离。在^{1}H NMR 谱上还有一个非常大的 H(1)—H(3) 偶合：$^4J = 18$ Hz，这表明存在一个强的跨环相互作用。然而，该相互作用在二环[1.1.1]戊烷体系的其他性质中并未表现出来，如 3-取代基对 1-位羧酸强度的影响[347]。

二环[1.1.1]戊烷体系的张力能尚未通过实验确定，但已用从头计算法计算出，为 60～68 kcal/mol（251～284 kJ/mol）[311,348,349]。具有较大 m、n 和 o（图 11.77），从 1,1,2 到 3,3,3 的环系也已为人所知[23,24]，它们的张力[349]已通过力场[350,351]或从头计算法计算得到[311]；当然，它们的张力比[1.1.1]体系要小。因此在非常普通的降冰片烷体系（图 11.78, **B**, $m = n = 2$, $o = 1$）中此张力是 17.0 kcal/mol（71.1 kJ/mol）；它的主要来源是在一-碳桥处 93°～96° 的严重键角变形[352~354]，再加上在二-碳桥上的氢原子重叠。重叠一定是二环[2.2.2]辛烷张力的主要来源（图 11.78, **C**）。此分子究竟是如图 11.78（$\mathbf{D_{3h}}$）所示的三船式，还是为了减小重叠张力而扭曲出这一最高对称性的构象变成 $\mathbf{D_3}$ 形，还存在争议[355]。在固态下，该化合物似乎是 $\mathbf{D_{3h}}$；但在气态下的电子衍射图则表明，在 $\mathbf{D_{3h}}$ 构象中，即在中间一带有一小钝峰[356]［大约为 0.1 kcal/mol（0.4 kJ/mol）］的双-最小值势能曲线有些扭曲（任一侧的扭曲大约为 10°～12°）。然而，由于能垒非常低，该分子将迅速地从一个扭曲式变为另一个。

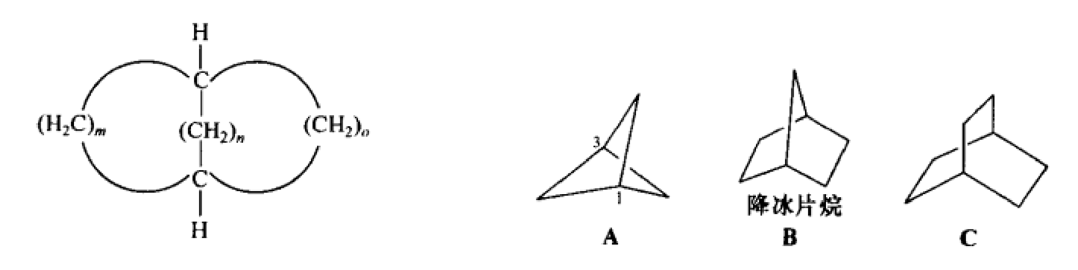


图 11.77 桥环

图 11.78 二环[1.1.1]戊烷、降冰片烷和二环[2.2.2]辛烷

这里我们将简短地讨论一下降冰片烷的结构(图 11.78, **B**),这是由于它在物理有机化学中的重要性和至少与一类重要的单萜有联系,其中樟脑 (1*R*,4*R*)-1,7,7-三甲基二环[2.2.1]庚-2-酮(图 11.79)是一个重要的代表。樟脑恰巧是为数不多的(+)-和(-)-对映异构体都容易获得的化学药品之一(可以从不同的天然资源以及合成得到,从天然的非外消旋前体得到,也可以以外消旋体形式合成获得)。

樟脑(外和内,参见图 11.79)羰基的两个非对映异位面对于亲核试剂有非常不同的易接近性:尽管从底部进攻受到分子 U 形空穴的某些阻碍,但从上面的进攻会受到悬于上方 C(7) 上甲基的强烈阻碍。因此,格氏试剂与樟脑反应只能唯一地从内侧进攻[170],氢化物主要从这一侧连接,氢化物体积越大越是如此[171]。这些实验事实总结于图 11.80。对于三降樟脑,通常称之为"降樟脑"(二环[2.2.1]庚-2-酮),有一个完全不同的图像,也示于图 11.80 中。此时没有来自外侧的阻力,但从内侧的进攻仍保留着,因此格氏试剂在几乎所有的情形中都唯一地从外侧进攻,氢化物主要从该侧进攻。

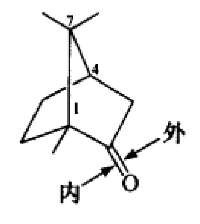


图 11.79 (+)-樟脑

+ RM $\xrightarrow{H_2O}$

	OH, R	R, OH
RM = RMgX	100%	0%
RM = 金属氢化物	69%～99%	1%～31%

+ RM $\xrightarrow{H_2O}$

	OH, R	R, OH
RM = RMgX	0～3%	97%～100%
RM = 金属氢化物	2%～26%	74%～98%

图 11.80 亲核试剂与樟脑和降樟脑的反应

二环[2.2.2]辛三烯(桶烯;图 11.81)也已经合成得到[357];该分子具有 $\mathbf{D_{3h}}$对称性,它的键长和键角只稍稍偏离正常值[358]。



图 11.81　桶烯 (barrelene) 的结构　　　　图 11.82　二环[3.3.1]壬烷的结构

在更高级的二环烷烃中,我们这里以二环[3.3.1]壬烷(综述参阅文献[359])为例,对原始模型的考虑可能会导致错误的结果。通过对化合物模型的考察(图 11.82),我们之中的一人指出[332]:由于在 C(3) 和 C(7) 上内氢原子过分的空间压缩,分子不可能以双椅式存在(图 11.82)。然而,这种压缩可以通过两个椅式的适当平展而缓解。通过 X 射线晶体学[360,361]研究很快就发现,二环[3.3.1]壬烷的确以双椅式构象存在。最近在不同温度下进行的电子衍射研究也证实了这个结论;室温下椅式-椅式与椅式-船式构象异构体之比为 95∶5,椅式-椅式构象在焓上有 2.5 kcal/mol(10.5 kJ/mol) 的优势,但在熵上有 1.5 cal/(mol·K)[6.3 J/(mol·K)] 的非优势[362]。经计算,跨环的 H…H 距离非常接近 195～196 pm (1.95～1.96 Å)[363,364],并引起 12.3 kcal/mol(51.5 kJ/mol) 的张力[365]。

尽管由于篇幅所限,我们不能向不饱和桥环体系拓展,但我们还是想涉及一下该体系的一个侧面,这就是 Bredt 规则[366,367](也参阅文献[332])。Bredt 规则认为,在小的桥环体系中,出于张力过大的原因,在桥头位置不可以有双键。例如,利用此规则便可以解释二环[2.2.2]辛烷 2,6-二酮(图 11.83, **A**)缺乏像 1,3-二酮一样的正常酸性:相应的烯醇会有一个桥头双键。

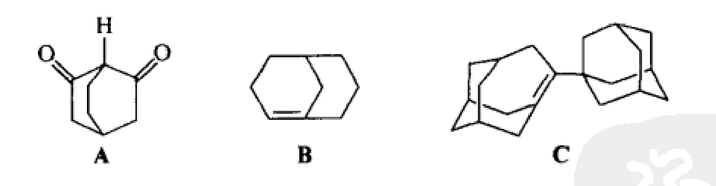


图 11.83　Bredt 规则和桥头烯

Bredt 规则的明显根据是,桥头双键意味着,含有这个键的其中一个环必须是一个(张力过分的)(*E*)-环烯。然而,正如将要在 13.8.3 节中见到的,(*E*)-环烯是可以用一个小到七元的环隔离,并且有很好的证据表明 1-苯基-反式-环己烯的短暂存在[368]。

因此毫不奇怪[3.3.1]二环-1-壬烯(图 11.83, **B**)实际上是一个稳定的物质[369~371],正如含有 (*E*)-环辛烯环[368]的其他桥头烯(被荒谬地称之为 Bredt 烯)

一样。更令人吃惊的是含有 (E)-环庚烯环的 4-(1-金刚烷基)高硬石-3-烯(图 11.83, C)的高度稳定性[372]。很明显,所连接的大体积金刚烷取代基从立体上阻止了另外更易进行的金刚烯部分的二聚合。可以预测含有 (E)-环已烯环的较小二环烯烃不稳定,它们的存在最多只能从捕获的产物的分离中推断出来[368]。

尽管樟脑和降樟脑(图 11.80)有两个手性中心(两个桥头原子),但是它们只有一对对映体,而不是所预期的两对。原因是,桥头原子的构型不是独立可变的:在“小”的桥连二环化合物中,相对于外面的环,“桥”必须是顺式的。在降冰片烷和二环[2.2.2]辛烷(图 11.78)中,“外环”可以被认为是带有“桥”,即 CH_2 或 $(CH_2)_2$ 的六元环;从模型上看,尝试 1,4-反式桥连一个六元环很显然会带来过分的张力,除非此桥非常地长,如 $(CH_2)_5$,在这种情况下,反式 (内-外) 构型成为可能(如文献[373])。

桥头二环二胺,尤其是那些桥上含有氧原子的穴状配体这样一类化合物的化学有许多其他令人着迷的特质,它们在金属离子配合物(穴状化合物)的形成中具有高度选择性[374~378]。遗憾的是,关于这些化合物(图 11.84)以及相关的冠醚[379,380](图 11.84)、coronands(图 11.84)、荚状配体(podands)(图 11.84)、球状配体(spherands)[381](图 11.84)、半球状配体 (hemispherands)、carcerands[382]、hemicarcerands[383]和杯芳烃(图 11.85)[384~388]的讨论已超出了本书的范围(也可参阅文献[387,389,390])。

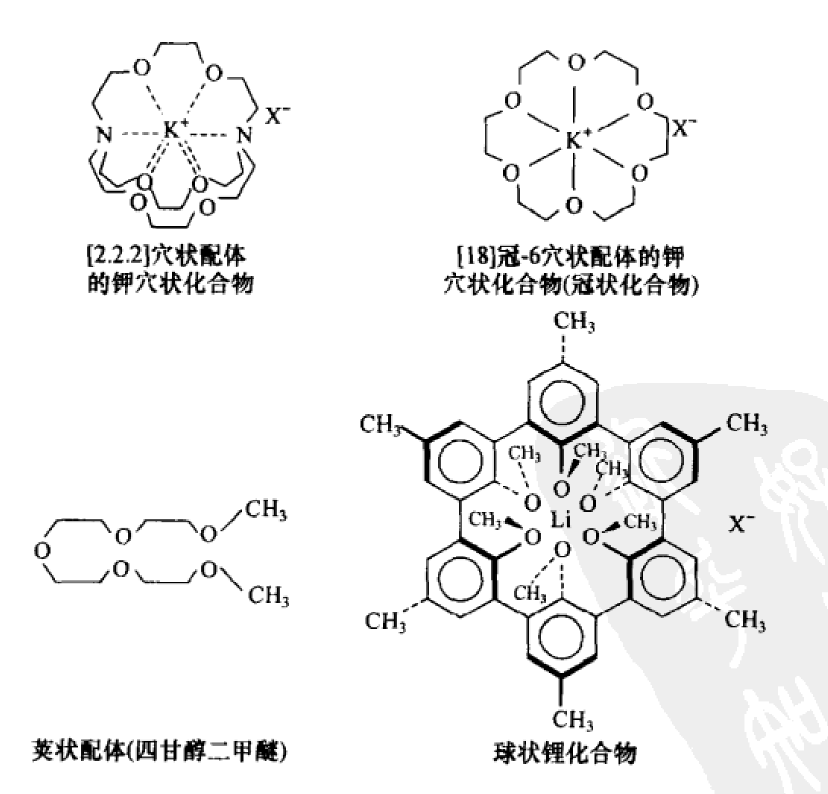


图 11.84　穴状配体、冠醚(冠醚配体)、荚状配体和球状配体

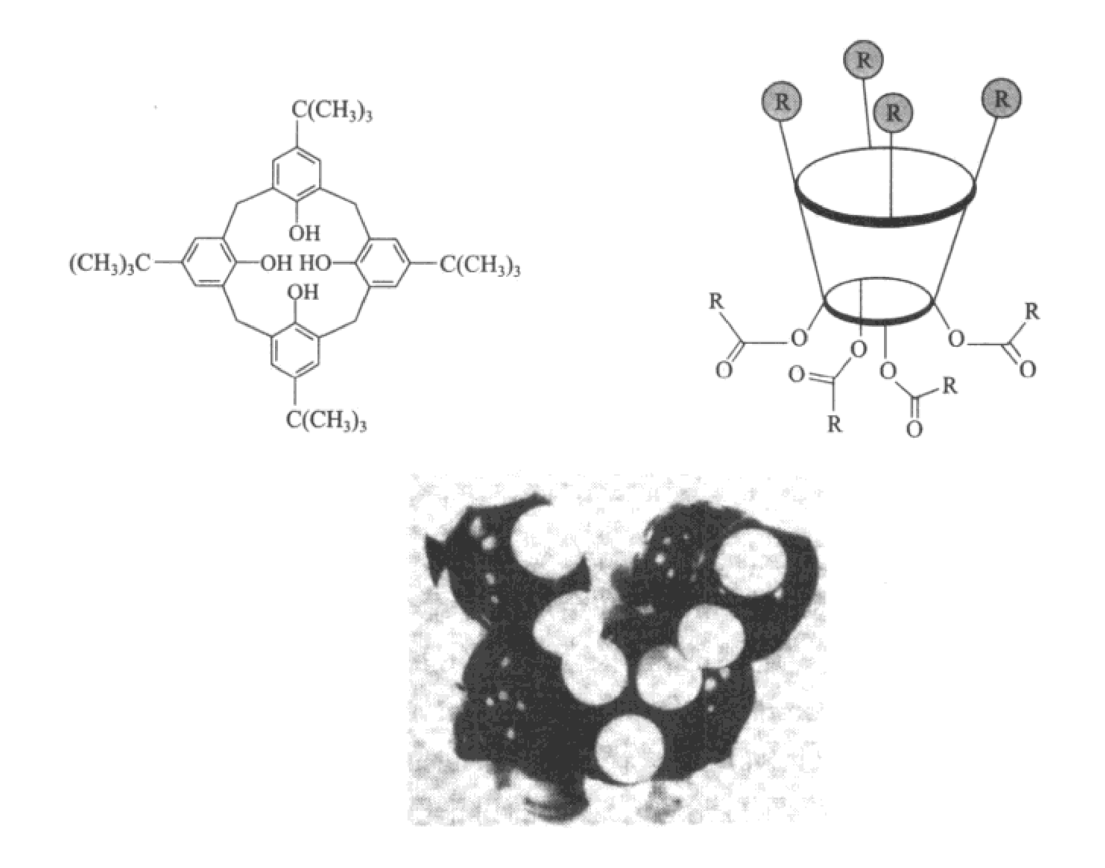


图 11.85　杯[4]芳烃

11.6.3　螺桨烷

螺桨烷(图 11.86)是一类极具吸引力的分子,之所以称之为螺桨烷是因为它们具有螺旋桨形状,这类分子的第一个实例由 Ginsburg 及其合作者于 1966 年合成[391]。由于两个小环的稠合已经涉及超出单个环各自的张力(参见图 11.64 和 11.65 及相应的内容),令人吃惊的是竟得到 $m+n+o<6$ 的螺桨烷,甚至已合成出[392] $m=n=o=1$ 的化合物,而且中等稳定。关于该领域深入详细的讨论已超出了本书范围,但有大量的重要文献可供使用[90,346b,393~395]。

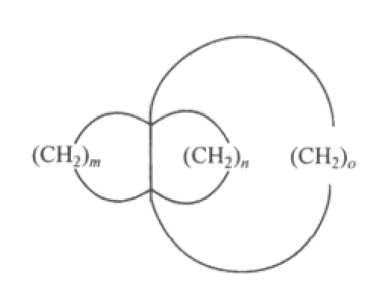


图 11.86　螺桨烷

11.6.4　链索烃、轴轮烃、结环以及 Möbius 带

本节(综述参阅文献[396~400])讨论一些不寻常的拓扑学分子。链索烃(图 11.87)(源于拉丁文 catena,意为链;该名称由 Wasserman[401]杜撰)是含有两个或

更多交织环的分子。轴轮烃[402](源于拉丁文 rota,意为轮和轴;图 11.87)分子中一个线性分子(轴)穿过一个环状分子(轮)中,并有两端的大体积基团阻止线状分子从轮中滑出[403]。三叶草结[404](结族的实例之一)示于图 11.87。Möbius 带分子是一个在扭曲之后将其两端连接起来的二维结构[397]:一个宏观的类似情形示于图 11.87。

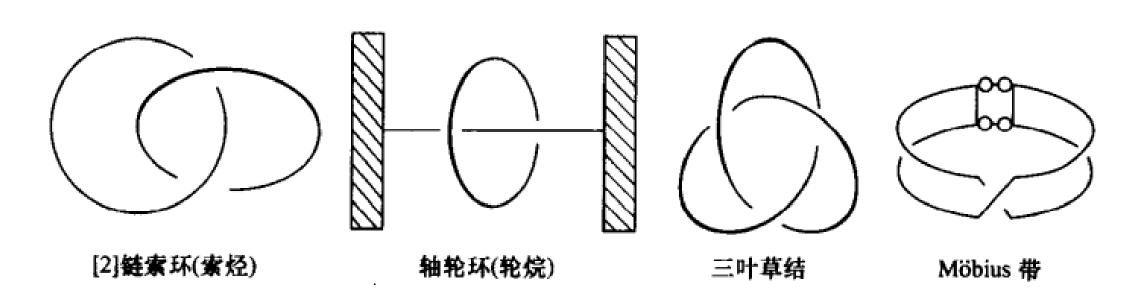


图 11.87　链索烃、轴轮烃、三叶草结和 Möbius 带
[经 D. M. Walba, R. M. Richards 和 R. C. Haltiwanger 允许采用。*J. Am. Chem. Soc.* **1982**. *104*. 3220. 版权© American Chemical Society, Washington, DC]

链索烃和轴轮烃已以两种不同的方式合成:统计合成与定向合成。在链索烃的统计合成中,一个大环(如 34 元环或更大)在另一个环的存在下生成(图 11.88)。在统计学基础上,有限的链状分子在环合前先穿过另一个环。这些穿越过来的链状分子发生环合,并生成链索烃。这个由 Wassezman[401,405] 使用的方法示于图 11.88。然而,产率非常低(在最后一步原料癸二酸[405]的基础上,仅为 $10^{-4}\%$)。

$D_5C_{34}H_{63}$ + $EtO_2C(CH_2)_{32}CO_2Et$ —偶姻合成→ $D_5C_{34}H_{63}$ ... C=O ... CHOH ... $(CH_2)_{32}$

< 1%

图 11.88　链索烃的统计合成

在轴轮烃的统计合成中[406],在平衡中一个大环和一个直链分子组装起来,后者还要在两端以大体积的基团加盖起来,以“固定”轴轮烃(图 11.89),产率取决于环的大小和链的长度(并随之升高),或许会高至 11.3%[407]。的确,此方法一个非常巧妙的改良是首次发表的轴轮烃的合成[408]:大环分子(一个 C_{30}偶姻)用化学方法连接到 Merrifield[409] 类型的聚苯乙烯树脂上,然后开链分子(1,10-癸二醇)穿越并加盖 [用 $(C_6H_5)_3CCl$],任何一种剩余单体物质(癸二醇双三苯甲基醚)都被洗去。虽然从统计学角度这种穿越是不足的,仅有很小分数(被束缚的)的环转化成

(被束缚的)轴轮烃,未转化的原料化合物继续结合在树脂上,使得作者可以重复穿越和加盖过程达 70 次,在此之后产物又从树脂上以化学的方式被分解开来,并分离成原料和轴轮烃。

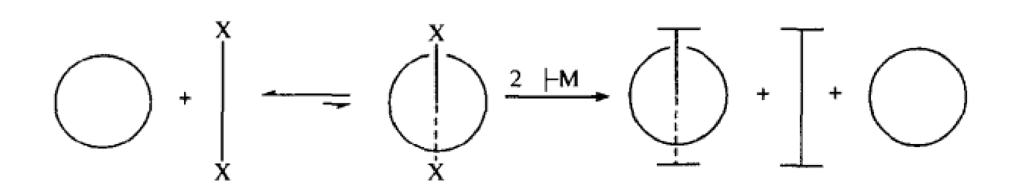


图 11.89　轴轮烃的统计合成

通过化学亲和力也有可能增加穿孔的机会。一项早期的工作[410]是聚乙烯乙二醇穿过一个大冠醚,然后用三苯氯加盖。这种穿孔通过冠醚和线形聚醚官能团的亲和力得以强化,产率为 15%。在另一个,然而也是非常相似的合成中,端基二胺(1, 10-二胺葵烷, 或 1, 12-二胺基十二烷)穿透 α-或 β-环糊精,然后以 $CoCl(en)^{2+}$ 端基基团的络合物(en = 乙二胺)加盖[411]。

穿孔法是当今轴轮烃合成中人们更愿意采用的方法。构成轮和轴部分的化合物分别进行选择,以提高它们的非共价键(如疏水或多重氢键)相互作用。当它们被放在一起时,它们将形成轴部分被可逆地嵌入轮子里的络合物,形成"准轴轮烃"[412]。然后构成轴的分子的两端通过共价化学键"加塞",它们应大到足以阻止滑出轮子,从而凝固了早先建立在轴轮烃一侧的平衡(图 11.89)。已经研究过该方法的大量实例[400,413];几个特别有趣的例子将在下面展示。

由冠醚和聚乙烯乙二醇制备的轴轮烃(参阅上文)也可以用下列方式转变成链索烃[414]:以单-对-溴甲基三苯甲基氯,p-$BrCH_2C_6H_4Cl(C_6H_5)_2$ 作为帽子代替三苯甲基氯,然后让这具有反应性的帽子,通过把苄基溴与联苯基的 Zn-Cu 偶合,将轴轮烃的线性部分环合,以 14% 的产率形成链索烃。

现在我们回到链索烃和轴轮烃的定向合成上。在这些合成中,线或另一个环,最初直接以共价键连在环上,但以一种特定的共价键(它被设计得很容易断裂)切断方式使之生成所希望的链索烃或轴轮烃。这类轴轮烃直接合成[415]的最后步骤示于图 11.90 中。[2]链索烃,即带有两个相互锁着的环[416]的链索烃的直接合成已有综述报道[396]。

一个非常有趣的链索烃合成是用金属作为模板[417]。最初的产物是一个链索烃的络合物(catenate),然后它被去金属生成链索烃。这里通过三叶结的合成来说明这种程序[418](图 11.91)。

没有金属介入的链索烃的模板合成已由 Stoddart 小组描述[419];示于图 11.92 的例子,依赖于关环之前二对二甲苯-34-冠-10 与一个含有两个 4,4′-联吡啶单元

图 11.90　轴轮烃的定向合成

图 11.91　三叶草结的模板合成

[经 C. O. Dietrich-Buchecker 和 J.-P. Sauvage 允许重新制作，*Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1989**, *28*, 190. 版权© 1989 VCH Publishers, Weinheim, Germany]

的链状前体的络合作用，然后用 *p*-二溴二甲苯加盖；链索烃的产率达到令人惊讶

的 70%。在这个例子中,有两个移动排布:尽管联吡啶部分的其中之一被络合在冠醚内(已显示),但另一个却以高分子垛叠的排布方式被楔入两个冠醚部分之间。在 NMR 时标内可以观察到两个拓扑异构体之间的交换:这取决于哪一个环移动,这种交换的活化能是 12.2kcal/mol 或 14.0 kcal/mol(51.0 kJ/mol 或 58.6 kJ/mol)[420]。

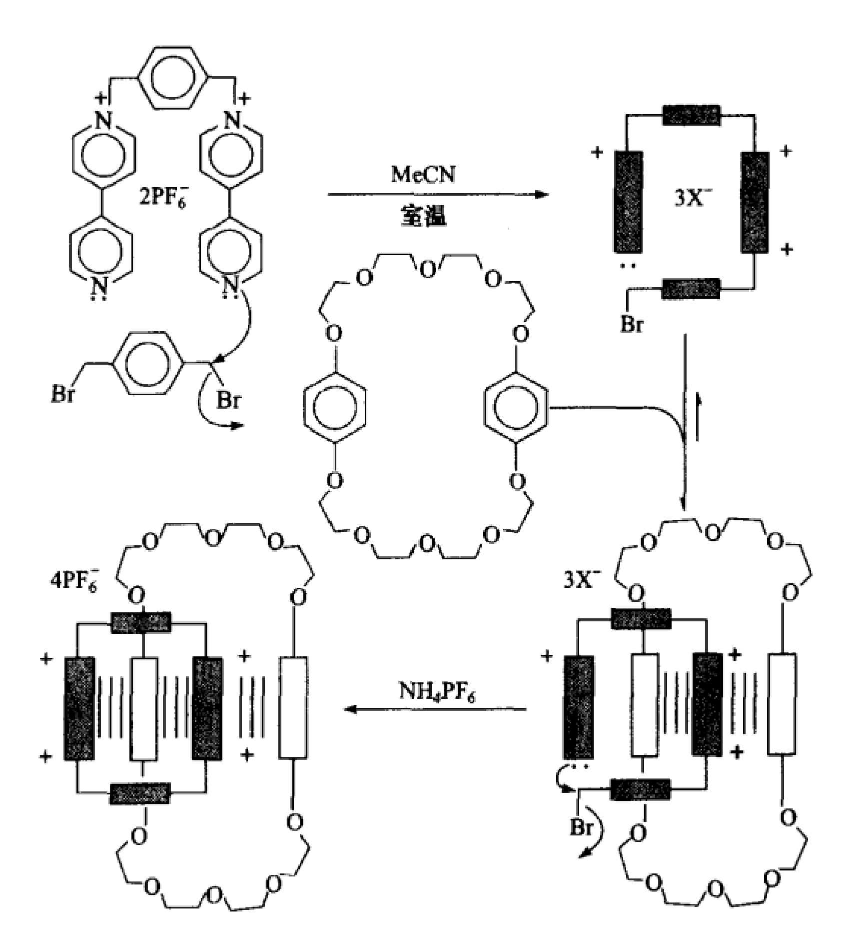


图 11.92　链索烃的模板和自组装合成

深色方块代表 4,4′-联二吡啶单位;无色长方块代表对 *p*-亚苯基

[经 P. R. Ashton 等允许采用,*Angew. Chem. Int. Ed. Engl*. **1989**, *28*, 1396. 版权© 1989 VCH Publishers, Weinheim, Germany]

轴轮烃的"模板"用一种有些类似的方式合成,可以取得 32%的产率[421]。该合成与展示在图 11.92 中链索烃合成的不同之处在于,轴轮烃(图 11.93)的"轴线"作为甲硅烷-帽盖荚状配体-类型(图 11.84)的物种被引入。这里,轴线的两个苯环中的无论哪一个都可以被纳入到双联吡啶-二对二甲苯环中,这里,轴线在环的移动中(两个拓扑异构体的互换)又能够在 NMR 的时标内观察到,其活化能大约是 13 kcal/mol(54.4 kJ/mol)。这个体系(图 11.93)被称之为"分子梭"(也可参阅文献[422])。在轴轮烃领域有许多另外的激动人心的工作已经完成或正在进行

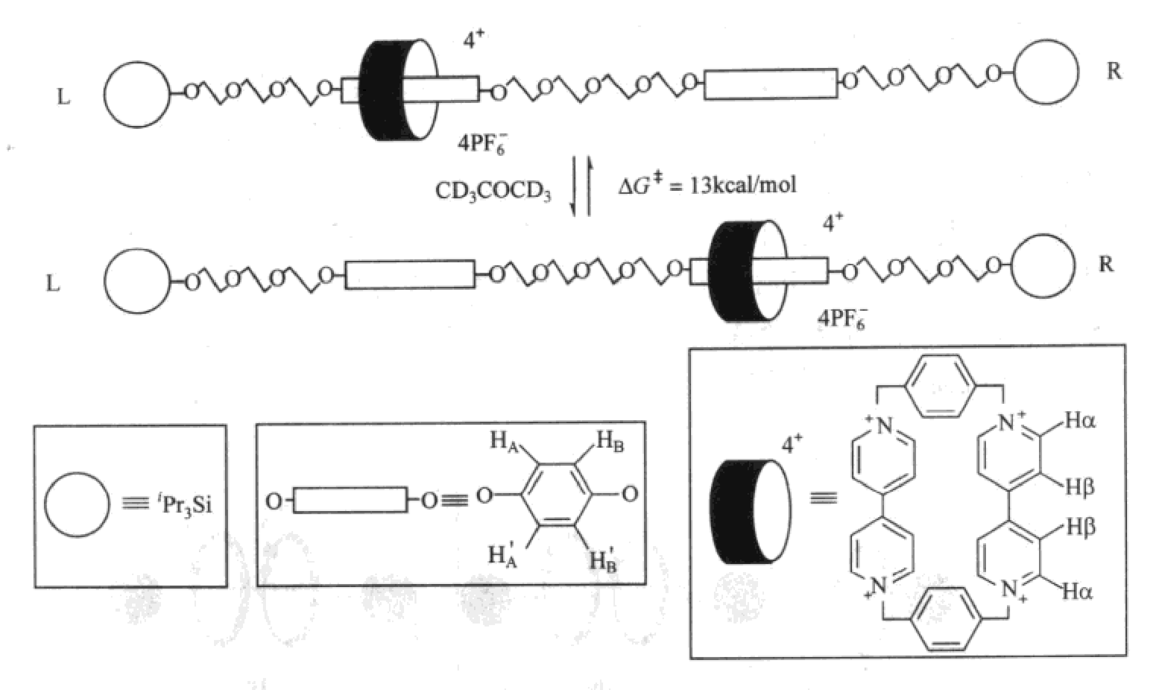


图 11.93 “分子梭”(molecular shuttle)

[经 Anelli, P. L., Spencer. N. 和 Stoddart, J. F.允许采用。*J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5132. 版权© 1991 American Chemical Society, Washington, DC]

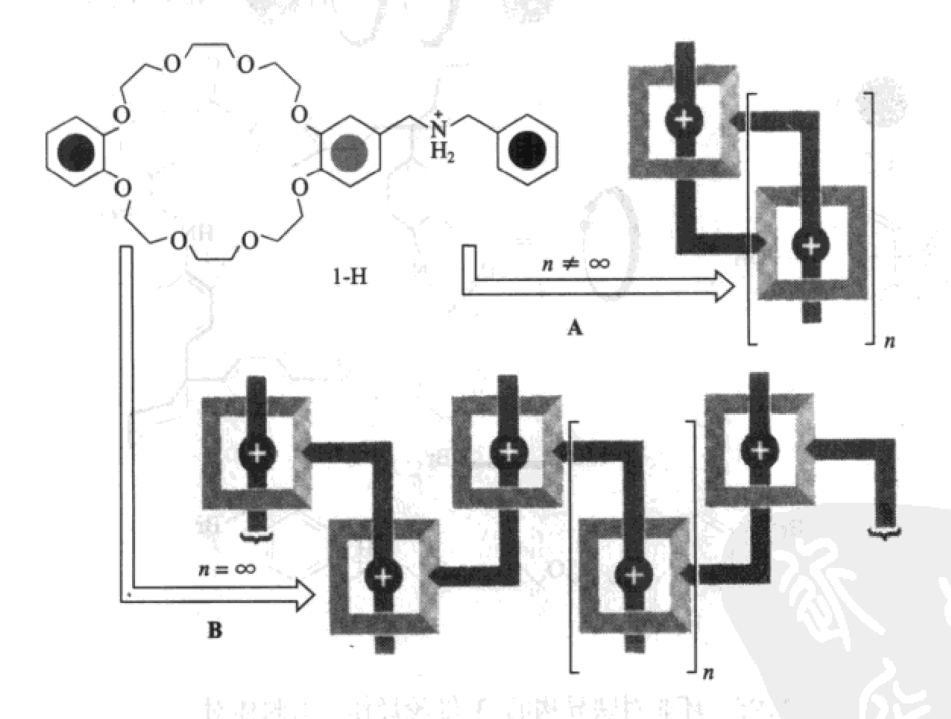


图 11.94　卡通画代表了能从 plerotopic **1**-H⁻ 阴离子创造的自组装超结构的可行类型

(A) 有限的1-H⁻ 单体单位以环状方式超分子缔合产生寡聚的似雏菊链大环；(B) 无限的1-H⁻ 单体单位的非共价键聚合提供了与大分子雏菊键相称的超分子排布

[经 P. R. Ashton 等允许重新制作，*Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 1294. 版权© 1998 Wiley-VCH, Weinheim, Germany]

之中。这里，我们仅提及一下关于"雏菊链"的工作。在此链中，轮与轴以共价键键合在一个单一分子中；这可以产生环状[423]或线性寡聚物，甚至高聚物[413,425]（图11.94），这便涉及非对映异构体的3-轴轮烃[426]（数字3是指包括三个分子，一个轴和两个轮子）。在所描述的例子中，非对映异构现象产生于这样一个事实：两个轮子的连接顺序是传递定向性，以产生内消旋体或手性异构体，这取决于方向相同或相反（图11.95）。正在进行的几个有趣的研究，就是从光化学或电化学上以可逆的方式通过影响在轴轮烃或链索烃中的梭运过程，使分子梭（图11.93）的概念适合于分子机器或分子计算器[424,427]。

图11.95　环非对映异构的[3]轴轮烃作为对映体对（**1b,1c**）和作为内消旋形式（**1a**）的合成图

［经R. Schmieder等允许重新制作，*Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 3528. 版权© 1999 Wiley-VCH, Weinheim, Germany］

现在，我们开始讨论Möbius带（以19世纪数学家Möbius的名字命名）的合

成。Möbius（A）和圆柱体（B）分子示于图 11.96，由所示冠醚[428a]的线性排布分别以 24%和 22%的产率合成出来[428b]。圆柱体分子（B）是晶体，它的结构通过 X 射线晶体学得到证实。Möbius 带分子 A 是手性的，它的手性可以通过在手性溶剂化试剂（+）-2,2,2-三氟-1-(9-蒽基)-乙醇的存在下，烯烃^{13}C信号的加倍得以证实[初看上去分子 A 甚至在缺少手性溶剂化试剂时也含有非对映异位的烯烃碳原子。然而，事实并非如此，因为围绕环的"扭曲"运动(在 NMR 时标内)非常迅速，所以导致了所有烯烃(也包括所有的饱和)碳原子的信号平均化]。

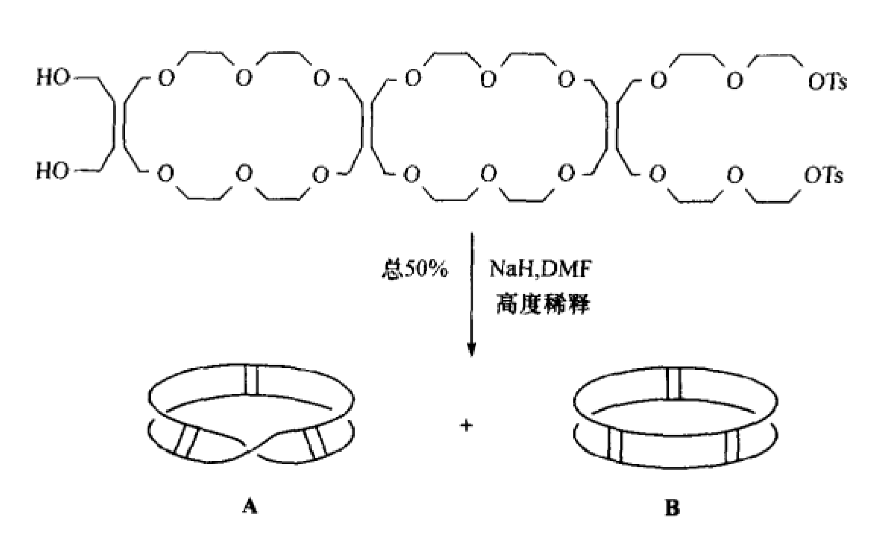


图 11.96　Möbius 带分子的合成

DMF= *N*,*N*-二甲基甲酰胺

[经 D. M. Walba, R. M. Richards 和 R. C. Haltiwanger 允许重新制作，*J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3220. 版权©1982 American Chemical Society, Washington, DC]

拓扑学上有趣的三叶草结的合成示于图 11.91。接着一个三叶草结形状的分子以足以拆分和测定绝对构型的量被合成[429]。

11.6.5　立方烷、四面体烷、十二面体烷、金刚烷和 Buckminster 富勒烯

我们将用在美学上令人愉快的题目，即柏拉图固体（Platonic solide）来结束本章。柏拉图固体是具有高度对称性的多面体：四面体（T_d）、八面体（O_h）、立方体（O_h）、十二面体（I_h）和二十面体（I_h）(参阅 4.3.2 节)。在八面体中，四条边汇聚于一个顶点，而在二十面体中五条边汇聚一个顶点，因此这些图像不能用四价碳加一个 H 来构建；然而，全碳化合物 Buckminster 富勒烯(C_{60}，参阅下文)具有截去尖端的二十面体形状。相应于另外三个柏拉图固体的碳氢化合物 $(CH)_n$ 已被合成：立方烷 $(CH)_8$、十二面体烷 $(CH)_{20}$ 和四面体烷 $(CH)_4$，尽管最后一个仅作为四-叔-丁基的衍生物被合成。

立方烷于 1964 年被合成[430](也可参阅文献[431,432])。此项合成的过程展

示于图 11.97;它的主要特点是溴代的二环戊二烯的光化学 (2+2) 二聚合,通过 Favorskii 重排由五元环到四元环的环缩小及自由基脱羧。另外一种展示于图 11.98 的合成[433]非常有趣,不仅是因为此反应相当短,还因为原料是环丁二烯络合物。

图 11.97　立方烷的合成

图 11.98　立方烷的另一种合成方法

正如人们所预料的,立方烷呈现出一个单一的^{1}H 共振信号(在 4.04 ppm)[434]和一个单一的^{13}C共振信号(在 47.3 ppm)[435]。由电子衍射[436]测定的结构显示,它的键比环丁烷的长 (157.5 pm、1.575 Å)。更早期的 X 射线[437]数据显示其 C—C—H的键角是 123°～127°,表明在 C—H 键中有高度的 *s* 特征,并伴随着强迫进入 90°键角的 C—C 键的高度 *p* 特征。令人吃惊的是,^{13}C—^{1}H 153.8 Hz 的偶合常数[435]表明,如果关系式 $\% s = 0.2 J^{1}_{^{13}C-H}$[438]被接受,则在 C—H 键中仅有 30.8%的 *s* 成分。或许在像立方烷这样有高度张力的结构中,这种关系一定被认为是值得怀疑的。基于燃烧热数据[439],求得的立方烷的张力能[351]是 166 kcal/mol(695 kJ/mol)。一个稍小一些的值 (154.7 kcal/mol,647 kJ/mol) 已经计算出来[440]。这些值接近环丁烷张力能的 6 倍(表 11.4),这也许是巧合,也许不是(有关立方烷化学的综述,参阅文献[432])。

1978 年,Maier 小组[441]合成出了四-叔-丁基四面体烷(图 11.99)。在示于图

11.99 中相当直接的合成路线图中，隐藏着原料受到限制的可得性和在每一步中确定合适条件时所付出的巨大工作量。这种物质通过 X 射线晶体学[442]和光谱[443]的表征，相当稳定（如 ^{1}H NMR，$\delta=1.18$ ppm；^{13}C NMR，$\delta=9.27$，27.16，31.78 ppm；类似于环丙烷的高场四面体碳是特征性的；有趣的是，叔-丁基基团的一级和四级碳原子反过来了，后者处于较高场）：它在 135℃熔化并分解，热转化成四-叔-丁基环丁二烯，通过光化学反应，它又反过来转化成四面体烷。这种互相转化的活化能相当高：$\Delta H^\ddagger = 25.5$ kcal/mol（106.7 kJ/mol）和 $\Delta S^\ddagger = -10.3$ cal/(mol·K)[-43.1 J/(mol·K)]。在四面体中的张力非常大，被估测为 130～150 kcal/mol(544～628 kJ/mol)[24,440]。所有合成四面体烷本身的尝试都以失败告终，其原因解释见其他文献[24,90,444]。

(1) Br_2 (2) KOH；*t*-BuLi；$h\nu$(245 nm) −100℃

图 11.99　四-叔-丁基四面体烷的合成

最后一个符合柏拉图固体的已被合成的碳氢化合物是十二面体烷（图 11.100）[445,446]（最初的合成包括 23 步，因此这里不做重复）。通过 X 射线衍射确定[447]的该化合物的结构显示出所期望的 $\mathbf{I_h}$ 对称性，即接近正常的 C—C 键长度（153.5～154.1 pm，1.535～1.541 Å）和大约 108° 的 C—C—C 键角。估算十二面体烷的张力将很有趣，因为它是为数不多的、用不同力场计算产生完全不同张力的分子之一，如用 Engler-Schleyer 力场[351]计算大约是 40 kcal/mol(167 kJ/mol)，而用 Allinger 等的力场[350]计算值大约是前者的两倍。

无数其他有趣的笼状烃已被合成[24,448]，但这里我们仅提及一种：金刚烷（图 11.101）。这不仅是因为它具有高度的对称性（$\mathbf{T_d}$）和它与金刚石的晶格有关，还因为它不像本节前面所讨论的烃类，它是一个高度稳定的分子，并构成了许多其他 $C_{10}H_{16}$ 烃类热力学控制的异构化产物。

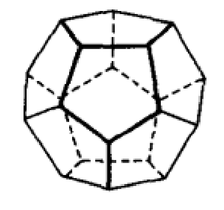


图 11.100　十二面体烷

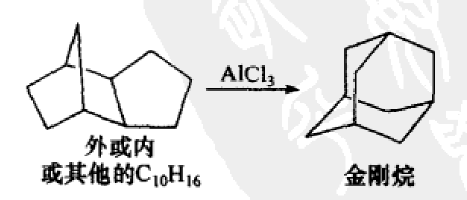


图 11.101　金刚烷的合成

金刚烷（其综述参阅文献[24,449,450]）于 1933 年首次从捷克斯洛伐克的石油中

分离出来[451];那时它的结构就被正确地推测出来,并在几年后通过推理法证实,尽管其合成费时且产率低[452]。这个产物一直很稀有,直到 Schleyer 发现[453]用 $AlCl_3$ 处理过的氯化外-和内-二环戊二烯,能够以大约 20%的产率生成金刚烷。其他的 $C_{10}H_{16}$烃类的异构化更清洁;例如扭烷(图 4.10)用 $AlCl_3$ 处理,以近于 100%的产率迅速异构化成金刚烷[454]。

尽管金刚烷的模型显得没有张力,但该分子有大约 7.6 kcal/mol(31.8 kJ/mol) 的张力。这比环己烷的张力大得多。在金刚烷中,骨架结构约束其键角几乎成完美的四面体。然而,正如我们以前所看到的,C—CH_2—C 键角不需要准确地是四面体;最佳角度(在丙烷中)应该是 112.5°,而在稍有张力的环己烷中这个角度是 111.5°。在金刚烷中进一步降至 109.5°,这便引起额外的张力,因此再一次证实了分子模型会带来误导。

我们最后提及的是碳 alleotrope C_{60},它最初是通过将石墨(用聚焦脉冲激光)蒸发进入到高密度氦流而制备。这个实验[455,456]产生了大量的大的碳簇,通过质谱从中发现 C_{60},而且是当时所见的最大丰度。作者们假定 C_{60}分子是用 60 个边和 32 个面,其中 20 个六边形(芳香的)和 12 个五边形构成的封闭壳多边形(图 11.102)。由于与建筑师 Buckminster Fuller 所设计的测量圆屋顶具有结构上的相似性,所以该化合物被命名为“Buckminsterfuller 烯”(或 Buckminster 富勒烯, 简称富勒烯,译者注);它也被称为“橄榄球烯”,这是化学文摘的名称,或称“足球烯”。在质谱上它的最初检测之后,Buckminsterfuller 烯在 50～100 mbar (38～75 mm Hg) 下通过将石墨电极蒸发进入到氦或氩的气体中,而后用苯萃取似烟炱的产物制备和分离得到[457]。这一过程可以得到最大量的 C_{60},一种土灰色的结晶固体,与之伴随的是以大约 5:1 的比例出现的颜色更深的 C_{70}(具有类似的结构)。Buckminster 富勒烯 (C_{60}) 通过色谱纯化[458];也可以利用 *p*-叔-丁基杯[8]芳烃的选择性络合来纯化(图 11.85)[459]。尽管 C_{60}的 X 射线衍射结构测定由于晶体中近于球形的分子彼此间的“滚动”造成的定向无序而变得复杂[460],但 $C_{60}(OsO_4)$·4-叔-丁基吡啶衍生物的 X 衍射结构分析的确证实了母体分子具有截去顶端的二十面体 (**I**$_h$) 结构[461]。对于六-六-元环结合的键长为 139 pm (1.39 Å),对于六-五-五元环结合的键长为 143 pm (1.43 Å)。

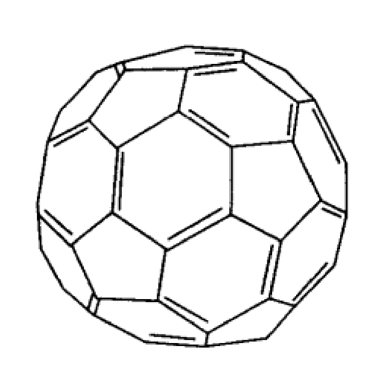


图 11.102 Buckminster 富勒烯

碳的新 alleotrope 的发现为 Buckminster 富勒烯和更高的富勒烯(如 C_{70})带来了巨大兴趣。有许多综述文章可供阅读[462～467],1992 年整期的化学研究报告

(*Accounts of Chemical Research*)杂志(25 卷,第 3 期)全部登载了有关本主题的文章。

参考文献

[1] Cahn, R. S., Ingold, Sir C., and Prelog, V. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*. **1966**, *5*, 385.
[2] Cross, L. C. and Klyne, W., collators. *Pure Appl. Chem*. **1976**, *45*, 11.
[3] Anet, F. A. L. *Tetrahedron Lett*. **1990**, *31*, 2125.
[4] Wislicenus, J. *Ber. Dtsch. Chem. Ges*. **1901**, *34*, 2565.
[5] McCoy, L. L. and Nachtigall, G. W. *J. Am. Chem. Soc*. **1963**, *85*, 1321.
[6] Bjerrum, N. Z. *Phys. Chem*. **1923**, *106*, 219.
[7] Perkin, W. H. *J. Chem. Soc*. **1894**, *65*, 572.
[8] Baeyer, A. *Justus Liebigs Ann. Chem*. **1890**, *258*, 145.
[9] Bloomfield, J. J. and Fuchs, R. *J. Chem. Soc. B* **1970**, 363.
[10] Inoue, Y., Kurosawa, K., Nakanishi, K., and Obara, H. *J. Chem. Soc*. **1965**, 3339.
[11] Sicher, J., Šipoš, F., and Jonaš, J. *Coll. Czech. Chem. Commun*. **1961**, *26*, 262.
[12] Delben, F. and Crescenzi, V. *J. Solution Chem*. **1978**, *7*, 597.
[13] Kuhn, L. P. *J. Am. Chem. Soc*. **1952**, *74*, 2492; **1954**, *76*, 4323.
[14] Barnier, J.-P. and Conia, J.-M. *Bull. Soc. Chim. Fr*. **1976**, 281.
[15] Monti, J. P., Faure, R., and Vincent, E. J. *Org. Magn. Reson*. **1975**, *7*, 637.
[16] Chukovskaya, E. Ts., Dostovalova, V. I., Kamyshova, A. A., and Freidlina, R. Kh. *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Soc*. **1981**, *30*, 801 (Engl. transl. p. 1470).
[17] Eliel, E. L. and Pietrusiewicz, K. M. *Org. Magn. Reson*. **1980**, *13*, 193.
[18] (a) Christl, M., Reich, H.-J., and Roberts, J. D. *J. Am. Chem. Soc*. **1971**, *83*, 3463. (b) Christl, M. and Roberts, J. D. *J. Org. Chem*. **1972**, *37*, 3443.
[19] Dalling, D. K. and Grant, D. M. (a) *J. Am. Chem. Soc*. **1967**, *89*, 6612; (b) *ibid*. **1972**, *94*, 5318.
[20] Goering, H. L. and Serres, C. *J. Am. Chem. Soc*. **1952**, *74*, 5908.
[21] Baeyer, A. von *Ber. Dtsch. Chem. Ges*. **1885**, *18*, 2277.
[22] Ramsay, O. B. "Molecular Models in the Early Development of Stereochemistry," in Ramsay, O. B., ed., *van't Hoff-Le Bel Centennial*, ACS Symposium Series 12, American Chemical Society, Washington, DC, 1975, p. 74.
[23] Liebman, J. F. and Greenberg, A. *Chem. Rev*. **1976**, *76*, 311.
[24] Greenberg, A. and Liebman, J. F. *Strained Organic Molecules*, Academic Press, New York, 1978.
[25] Burkert, U. and Allinger, N. L. *Molecular Mechanics*, ACS Monograph 171, American Chemical Society, Washington, DC, 1982.
[26] Wiberg, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*. **1986**, *25*, 312.
[27] Liebman, J. F. and Greenberg, A. *Molecular Structure and Energetics*, Vol. 2, VCH, Deerfield Park, FL, 1987.
[28] Schleyer, P. v. R., Williams, J. E., and Blanchard, K. R. *J. Am. Chem. Soc*. **1970**, *92*, 2377.
[29] *TRC Thermodynamic Tables*, *Hydrocarbons*, Vol. VII, Thermodynamic Research Center, The Texas A&M University System, College Station, TX, 1991.

[30] Chickos, J. S., Hesse, D. G., Panshin, S. Y., Rogers, D. W., Saunders, M., Uffer, P. M., and Liebman, J. F. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1897.
[31] Sachse, H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23*, 1363; *Z. Phys. Chem.* **1892**, *10*, 203.
[32] Brown, H. C., Fletcher, R. S., and Johannesen, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 212 (footnote 21 there).
[33] Prelog, V. "Bedeutung der vielgliederigen Ringverbindungen für die theoretische organische Chemie," in Todd, A. R., ed., *Perspectives in Organic Chemistry*, Interscience, New York, 1956, p. 96.
[34] Prelog, V. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1960**, 1433.
[35] Sicher, J. *Prog. Stereochem.* **1962**, *3*, 202.
[36] Bloomfield, J. J., Owsley, D. C., and Nelke, J. M. *Org. React.* **1976**, *23*, 259.
[37] Ruzicka, L., Brugger, W., Pfeiffer, M., Schinz, H., and Stoll, M. *Helv. Chim. Acta* **1926**, *9*, 499.
[38] Ruggli, P. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1912**, *392*, 92.
[39] Ziegler, K. "Methoden zur Herstellung und Umwandlung grosser Ringsysteme," in Houben-Weyl, *Methoden der Organischen Chemie*, 4th ed., Vol. 4, pt. 2, Thieme Verlag, Stuttgart, Germany, 1955, p. 729.
[40] Molander, G. A. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 603; Yet, L. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2963.
[41] Nicolaou, K. C. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 683; Trost, B. M. and Verhoeven, T. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4743.
[42] Abraham, R. J., Banks, H. D., Eliel, E. L., Hofer, O., and Kaloustian, M. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 1913.
[43] Illuminati, G. and Mandolini, L. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 95.
[44] Hammond, G. S. "Steric Effects on Equilibrated Systems," in Newman, M. S., ed., *Steric Effect in Organic Chemistry*, Wiley, New York, 1956, p. 425.
[45] Nilsson, H. and Smith, L. *Z. Phys. Chem.* **1933**, *166A*, 136.
[46] Tenud, L., Farooq, S., Seibl, J., and Eschenmoser, A. *Helv. Chim. Acta* **1970**, *53*, 2059.
[47] (a) Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, *734*, 738. (b) Baldwin, J. E., Cutting, J., Dupont, W., Kruse, L., Silbermann, L., and Thomas, R. C. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 736. See also Johnson, C. D. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 476.
[48] Baldwin, J. "Rules for Ring Closure," Ciba Foundation Symposium 53, *Further Perspectives on Organic Chemistry*, Elsevier, New York, 1978, p. 85.
[49] Bürgi, H. B., Dunitz, J. D., Lehn, J. M., and Wipff, G. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 1563.
[50] Baldwin, J. E. and Reiss, J. A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 77.
[51] Baldwin, J. E., Thomas, R. C., Kruse, L. I., and Silbermann, L. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3846.
[52] Baldwin, J. E. and Kruse, L. I. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 233.
[53] Baldwin, J. E. and Lusch, M. J. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 2939.
[54] Mohr, E. *J. Prakt. Chem.* **1918**, 98 [2], 315.
[55] Aschan, O. *Chemie der Alicyclischen Verbindungen*, Vieweg & Sohn, Braunschweig, Germany, 1905, p. 329.
[56] Shriner, R. L., Adams, R., and Marvel, C. S. "Stereochemistry," in Gilman, H., ed., *Organic Chemistry*, Wiley, New York, 1938, p. 238.

[57] Jensen, F. R. and Bushweller, C. H. (a) *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 3223; (b) *ibid.* **1969**, *91*, 5774.

[58] Barton, D. H. R. *Experientia* **1950**, *6*, 316; reprinted in *Top. Stereochem.* **1971**, *6*, 1.

[59] Eliel, E. L., Allinger, N. L., Angyal, S. J., and Morrison, G. A. *Conformational Analysis*, Wiley, New York, 1965; reprinted by American Chemical Society, Washington, DC, 1981.

[60] Russell, C. A. "The Origins of Conformational Analysis," in Ramsay, O. B., ed., *van't Hoff-Le Bel Centenial*, ACS Symposium Series 12, American Chemical Society, Washington, DC, 1975, p. 159.

[61] Eliel, E. L. *J. Chem. Educ.* **1975**, *52*, 762.

[62] Hassel, O. *Tidsskr. Kjemi Bergvesen Met.* **1943**, [*3*]5, 32; Engl. transl. Hedberg, K. *Top. Stereochem.* **1971**, *6*, 11.

[63] Davis, M. and Hassel, O. *Acta Chem. Scand.* **1963**, *17*, 1181.

[64] Alekseev, N. V. and Kitaigorodskii, A. I. *J. Struct. Chem. USSR* **1963**, *4*, 163 (Engl. transl. p. 145); Geise, H. J., Buys, H. R., and Mijlhoff, F. C. *J. Mol. Struct.* **1971**, *9*, 447.

[65] See also Dommen, J., Brupbacher, T., Grassi, G., and Bauder, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 953 and refs. cited therein.

[66] Dunitz, J. D. *J. Chem. Educ.* **1970**, *47*, 488.

[67] Romers, C., Altona, C., Buys, H. R., and Havinga, E. *Top. Stereochem.* **1969**, *4*, 39.

[68] Barton, D. H. R., Hassel, O., Pitzer, K. S., and Prelog, V. *Nature* (*London*) **1953**, *172*, 1096; *Science*, **1954**, *119*, 49.

[69] Anet, F. A. L. and Anet, R. "Conformational Processes in Rings," in Jackman, L. M. and Cotton, F. A., eds., *Dynamic Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, Academic Press, New York, 1975, p. 543.

[70] Sandström, J. *Dynamic NMR Spectroscopy*, Academic Press, New York, 1982.

[71] (a) Aydin, R. and Günther, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, *20*, 985; (b) Höfner, D., Lesko, S. A., and Binsch, G. *Org. Magn. Reson.* **1978**, *11*, 179.

[72] van de Graaf, B., Baas, J. M. A., and van Veen, A. *Rec. J. R. Neth. Chem. Soc.* **1980**, *99*, 175.

[73] Anderson, J. E. *Top. Curr. Chem.* **1974**, *45*, 139.

[74] Kellie, G. M. and Riddell, F. G. *Top. Stereochem.* **1974**, *8*, 225.

[75] Allinger, N. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 8127.

[76] Jensen, F. R. and Bushweller, C. H. *Adv. Alicycl. Chem.* **1971**, *3*, 139.

[77] Larnaudie, M. *J. Phys. Radium* **1954**, *15*, 650.

[78] Berlin, A. J. and Jensen, F. R. *Chem. Ind.* (*London*) **1960**, 998.

[79] Reeves, L. W. and Strømme, K. O. *Can. J. Chem.* **1960**, *38*, 1241.

[80] Fishman, A. I., Remizov, A. B., and Stolov, A. A. *Dokl. Akad Nauk SSSR Phys. Chem.* **1981**, *260*, 683 (Engl. transl. p. 868).

[81] Anet, F. A. L., Bradley, C. H., and Buchanan, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 258.

[82] Winstein, S. and Holness, N. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 5562.

[83] Eliel, E. L. *Chem. Ind* (*London*) **1959**, 568.

[84] Marshall, J. L. *Carbon-Carbon and Carbon-Proton NMR Couplings: Applications to Organic Stereochemistry and Conformational Analysis*, Verlag Chemie, Deerfield Park, FL, 1983.

[85] Anteunis, M. J. O. "Some Results and Limitations in Conformational Studies of Six-Membered Heterocy-

cles," in Chiordoglu, G., ed., *Conformational Analysis, Scope and Present Limitations*, Academic Press, New York, 1971, p. 32.

[86] Eliel, E. L. and Ro, R. S. (a) *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 5992; (b) *ibid.* **1957**, *79*, 5995.

[87] Hirsch, J. A. *Top. Stereochem.* **1967**, *1*, 199.

[88] Bushweller, C. H. "Stereodynamics of Cyclohexane and Substituted Cyclohexanes. Substituent A Values," in Juaristi, E., ed., *Conformational Behavior of Six-Membered Rings*, VCH, New York, 1995, p. 25.

[89] Schneider, H.-J. and Hoppen, V. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3866.

[90] Eliel, E. L. and Wilen, S. H. *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley, New York, 1994.

[91] Allinger, N. L. and Tribble, M. T. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 3259.

[92] Booth, H. and Everett, J. R. (a) *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 278; (b) *J. Chem. Soc. Perkin 2* **1980**, 255.

[93] Wiberg, K. B., Hammer, J. D., Castejon, H., Bailey, W. F., DeLeon, E. L., and Jarret, R. M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2085.

[94] Eliel, E. L. and Kandasamy, D. *J. Org. Chem.* **1976**, *44*, 3899.

[95] Allinger, N. L., Szkrybalo, W., and Van-Catledge, F. A. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 784.

[96] Manoharan, M. and Eliel, E. L. (a) *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 453; (b) *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 367.

[97] Booth H. and Grindley, T. B. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 1013.

[98] Leonard, J. E., Hammond, G. S., and Simmons, H. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5052.

[99] Allinger, N. L., Miller, M. A., Van-Catledge, F. A., and Hirsch, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *83*, 4345.

[100] Eliel, E. L. and Enanoza, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8072.

[101] Jordan, E. A. and Thorne, M. P. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 93.

[102] Carr, C. A., Robinson, M. J. T., and Tchen, C. D. A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 897.

[103] Corey, E. J. and Feiner, N. F. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 765.

[104] Eliel, E. L. and Haubenstock, H. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 3504.

[105] Hudlicky, T. and Cebulak, M. *Cyclitols and Their Derivatives*, VCH, New York, 1993.

[106] Angyal, S. J. *Q. Rev. Chem. Soc.* **1957**, *11*, 112.

[107] Allinger, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 3443.

[108] Kellie, G. M. and Riddell, F. G. *J. Chem. Soc. Perkin 2* **1975**, 740.

[109] van Arkel, A. E. *Rec. Trav. Chim.* **1932**, *51*, 1081; **1933**, *52*, 1013; **1934**, *53*, 246.

[110] Edward, J. T., Farrell, P. G., Kirchnerova, J., Halle, J.-C., and Schaal, R. *Can. J. Chem.* **1976**, *54*, 1899.

[111] Lemieux, R. U., Kullnig, R. K., Bernstein, H. J., and Schneider, W. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 6098.

[112] McConnell, H. M. *J. Chem. Phys.* **1957**, *27*, 226.

[113] (a) Eliel, E. L., Gianni, M. H., Williams, T. H., and Stothers, J. B. *Tetrahedron Lett.* **1962**, 741. (b) Eliel, E. L. and Gianni, M. H. *Tetrahedron Lett.* **1962**, 97.

[114] Stothers, J. B. *Carbon-13 NMR Spectroscopy*, Academic Press, New York, 1972.

[115] Duddeck, H. *Top. Stereochem.* **1986**, *16*, 219.

[116] Morin, F. G. and Grant, D. M. "Use of Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance in the Conformational

Analysis of Hydroaromatic Compounds," in Rabideau, P. W., ed., *Conformational Analysis of Cyclohexenes, Cyclohexadienes, and Related Hydroaromatic Compounds*, VCH, New York, 1989, p. 127.

[117] Rabideau, P. W., ed., *Conformational Analysis of Cyclohexenes, Cyclohexadienes and Related Hydroaromatic Compounds*, VCH, New York, 1989.

[118] Vierhapper, F. W. and Willer, R. L. *Org. Magn. Reson.* **1977**, *9*, 13.

[119] Eliel, E. L., Bailey, W. F., Kopp, L. D., Willer, R. L., Grant, D. M., Bertrand, R., Christensen, K. A., Dalling, D. K., Duch, M. W., Wenkert, E., Schell, F. M., and Cochran, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 322.

[120] Eliel, E. L., Haubenstock, H., and Acharya, R. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2351.

[121] Allinger, N. L., Freiberg, L. A., and Hu, S.-E. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 2836.

[122] Richer, J. C., Pilato, L. A., and Eliel, E. L. *Chem. Ind.* (*London*) **1961**, 2007.

[123] Schreiber, J. and Eschenmoser, A. *Helv. Chim. Acta* **1955**, *38*, 1529.

[124] Deslongchamps, P. *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*, Pergamon Press, New York, 1983.

[125] Saunders, W. H. and Cockerill A. F. *Mechanisms of Elimination Reactions*, Wiley, New York, 1973.

[126] Grob, C. A. and Schiess, P. W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1967**, *6*, 1. Grob, C. A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 535.

[127] Curtin, D. Y. and Harder R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 2357.

[128] Anet, F. A. L. "Conformational Analysis of Cyclohexenes,"in ref. 117, p. 1.

[129] Scharpen L. H., Wollrab, J. E., and Ames, D. P. *J. Chem. Phys.* **1968**, *49*, 2368.

[130] Ogata, T. and Kozima, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1969**, *42*, 1263.

[131] Chiang, J. F. and Bauer, S. H. (a) *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*. 1898; (b) *ibid.* **1970**, *92*, 1614.

[132] Geise, H. J. and Buys, H. R. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1970**, *89*, 1147.

[133] Auf der Heyde, W. and Lüttke, W. *Chem. Ber.* **1978**, *111*, 2384.

[134] Anet, F. A. L. and Haq, M. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3147.

[135] Burke, L. *Theor. Chim. Acta* **1985**, *68*, 101.

[136] Dashevsky, V. G. and Lugovsky, A. A. *J. Mol. Struct.* **1972**, *12*, 39.

[137] Bucourt, R. *Top. Stereochem.* **1974**, *8*, 159.

[138] Anet, F. A. L. and Yavari, I. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 2879.

[139] Lipkowitz, K. B. "Application of Empirical Force-Field Calculations to the Conformational Analysis of Cyclohexenes, Cyclohexadienes and Hydroaromatics," in ref, 117, p. 209.

[140] Lambert, J. B., Clikeman, R. R., Taba, K. M., Marko, D. E., Bosch, R. J., and Xue, L. *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 454.

[141] Zefirov, N. S., Samoshin, V. V., and Akhmetova, G. M. *J. Org. Chem. USSR* **1985**, *21*, 244 (Engl. transl. p. 203).

[142] Senda, Y. and Imaizumi, S. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 3813.

[143] Lessard, J., Tan P. V. M., Martino, R., and Saunders, J. K. *Can. J Chem.* **1977**, *55*, 1015, 1017.

[144] Lu, K. C., Chiang, R. L., and Chiang, J. F. *J Mol. Struct.* **1980**, *64*, 229.

[145] Sakashita, K. *Nippon Kaguku Zasshi* **1960**, *81*. 49; *Chem. Abstr.* **1960**, *54*, 12015b.

[146] Valls, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1961**, 432. Valls, J. and Toromanoff, E. *Bull Soc. Chim. Fr.*

1961, 758.

[147] Barili, P. L., Belluci, G., Marioni, F., Morelli, I., and Scartoni, V. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 4353.

[148] Fahey, R. C. *Top. Stereochem.* **1968**, *3*, 237.

[149] Ottar, B. *Acta Chem. Scand.* **1947**, *1*, 263.

[150] Naumov, V. A. and Bezzubov, V. M. *J. Struct Chem. USSR* **1967**, *8*, 530 (Engl. transl. p. 466).

[151] Wohl, R. A. *Chimia* **1974**, *28*, 1.

[152] Fürst, A. and Plattner, P. A. *Abstract Papers of the 12th International Congress of Pure and Applied Chemistry*, New York, 1951, p. 409.

[153] Lamaty, G., Tapiero, C., and Wylde, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1966**, 4010.

[154] Rabideau P. W. and Sygula, A. "Conformational Analysis of 1,3-Cyclohexadienes and Related Hydroaromatics," in ref. 117, p. 65.

[155] Traetteberg, M. *Acta Chem. Scand.* **1968**, *22*, 2305.

[156] Oberhammer, H. and Bauer, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 10.

[157] Rabideau, P. W. "Conformational Analysis of 1,4-Cyclohexadienes and Related Hydroaromatics," in ref. 117, p. 89.

[158] Carreira, L. A., Carter, R. O., and Durig, J. R. *J. Chem. Phys.* **1973**, *59*, 812.

[159] Raber, D. J., Hardee, L. E., Rabideau, P. W., and Lipkowitz, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2843.

[160] Jeffrey, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7218.

[161] Rabideau, P. W. *Acc. Chem. Res.* **1978**, *11*, 141.

[162] Lambert, J. B. "Conformational Analyses of Six-Membered Carbocyclic Rings with Exocyclic Double Bonds," in ref. 117, p. 47.

[163] Dillen, J. and Geise, H. J. (a) *J. Mol. Struct.* **1980**, *69*, 137; (b) *J. Chem. Phys.* **1979**, *70*, 425.

[164] Allinger, N. L., Tribble, M. T., and Miller, M. A. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 1173.

[165] Huet, J., Maroni-Barnaud, Y., Anh, N. T., and Seyden-Penne, J. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 159.

[166] Alonso, J. *J. Mol. Struct.* **1981**, *73*, 63.

[167] Lambert, J. B., Carhart, R. E., and Corfield, P. W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 3567.

[168] Anet, F. A. L., Chmurny, G. N., and Krane, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4423.

[169] Ibrahim, M. R. *J. Phys. Org. Chem.* **1990**, *3*, 443.

[170] Ashby, E. C. and Laemmle, J. T. *Chem. Rev.* **1975**, *75*, 521.

[171] Boone, J. R. and Ashby, E. C. *Top. Stereochem.* **1979**, *11*, 53.

[172] Wigfield, D. C. *Tetrahedron* **1979**, *35*, 449.

[173] Wheeler, O. H. and Zabicky, J. C. *Can. J. Chem.* **1958**, *36*, 656.

[174] (a) Brown, H. C. and Krishnamurthy, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7159. (b) Krishnamurthy, S. and Brown, H. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 3383.

[175] Eliel, E. L., Martin, R. J. L., and Nasipuri, D. *Org. Syn.* **1967**, *47*, 16; Coll. Vol. 5, p. 175.

[176] Reetz, M. T. and Stanchev, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 328; see also Reetz, M. T., Harmat, N., and Mahrwald, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 342.

[177] Dauben, W. G., Fonken, G. J., and Noyce, D. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2579.

[178] Bürgi, H. B., Dunitz, J. D., and Shefter, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5065.

[179] Došen-Mićović, L., Li, S., and Allinger, N. L. *J. Phys. Org. Chem.* **1991**, *4*, 467.

[180] Jensen, F. R. and Beck, B. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1066.

[181] Gerig, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1065.Gerig, J. T. and Rimmerman, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 1219.

[182] Bernard, M., Canuel, L., and St.-Jacques, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 2929.

[183] Yursha, I. A., Kabo, G. Ya., and Andreevskii, D. N. *Neftekhimiya* **1974**, *14*, 688; *Chem. Abstr.* **1975**, *82*, 57332g.

[184] Peerebom, M., van de Graaf, B., and Baas, J. M. A. *Rec. J. R. Neth. Chem. Soc.* **1982**, *101*, 336.

[185] Lambert, J. B. and Clikeman, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4203.

[186] (a) Johnson, F. *Chem. Rev.* **1968**, *68*, 375.(b) Johnson, F. and Whitehead, A. *Tetrahedron Lett.* **1964**, 3825.

[187] Corey, E. J. and Enders, D. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 3.

[188] Fraser. R. R. and Dhawan, K. L. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 674.FraSer, R. R., Banville, J., and Dhawan, K. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 7999.

[189] Maruoka, K., Miyazaki, T., Ando, M., Matsumura, Y., Sakane, S., Hattori, K., and Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2831.

[190] Riddell, F. G. *The Conformational Analysis of Heterocyclic Compounds*, Academic Press, New York, 1980.

[191] Armarego, W. L. F. *Stereochemistry of Heterocyclic Compounds*, Parts 1 and 2, Wiley-Interscience, New York, 1977.

[192] Lambert, J. B. and Featherman, S. I. *Chem. Rev.* **1975**, *75*, 611.

[193] Delpuech, J. J. "Six-Membered Rings," in Lambert, J. B. and Takeuchi, Y., eds., *Cyclic Organic Stereodynamics*, VCH, New York, 1992, p. 169.

[194] Lambert, J. B., Mixan, C. E., and Johnson, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4634.

[195] Lambert, J. B., Keske, R. G., Carhart, R. E., and Jovanovich, A. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 3761.

[196] Eliel, E. L. *Acc. Chem. Res.* **1970**, *3*, 1.

[197] Bushweller, C. H., Golini, J., Rao, G. U., and O'Neil, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 3055.

[198] Pihlaja, K. and Nikander, H. *Acta Chem. Scand.* **1977**, *B31*, 265.

[199] Eliel, E. L., Hargrave, K. D., Pietrusiewicz, K. M., and Manoharan, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3635.

[200] (a) Eliel, E. L. and Willer, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1936.(b) Willer, R. L. and Eliel, E. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1925.

[201] Anet, F. A. L. and Yavari, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 2794.

[202] Vierhapper, F. W. and Eliel, E. L. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1081.

[203] Eliel, E. L., Kandasamy, D., Yen, C.-Y., and Hargrave, K. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3698.

[204] Crowley, P. J., Robinson, M. J. T., and Ward, M. G. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 915.

[205] Eliel, E. L. and Pietrusiewicz, K. M. *Top. C-13NMR Spetrosc*. **1979**, *3*, 171.
[206] Eliel, E. L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*. **1972**, *11*, 739.
[207] Gittins, V. M., Wynn-Jones, E., and White, R. F. M. "Ring Inversion in Some Six-Membered Heterocyclic Compounds," in Orville-Thomas, W. E., ed., *Internal Rototions in Molecules*, Wiley, New York, 1974, p. 425.
[208] Eliel, E. L. and Knoeber, M. C. *J. Am. Chem. Soc*. **1966**, *88*, 5347; **1968**, *90*, 3444.
[209] Jones, A. J., Eliel, E. L., Grant, D. M., Knoeber, M. C., and Bailey, W. F. *J. Am. Chem. Soc*. **1971**, *93*, 4772.
[210] Riddell, F. G. and Robinson, M. J. T. *Tetrahedron* **1967**, *23*, 3417.
[211] Kopp, L. D. "Conformational Analysis of Nitrogen Containing Heterocycles," Ph.D. Dissertation, University of Notre Dame, Notre Dame, IN. **1973**; *Diss. Abstr. Int. B* **1973**, *34*, 1425.
[212] Bernath, G., Fülöp, F., Kalman, A., Argay, G., Sohar, P., and Pelczer, I. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 3587.
[213] Lambert, J. B. and Keske, R. G. *J. Org. Chem*. **1966**, *31*, 3429.
[214] Kirby, A. J. *The Anomeric Effect and Related Stereoelectronic Effects at Oxygen*, Springer, New York, 1983.
[215] Juaristi, E. and Cuevas, G. *The Anomeric Effect*, CRC Press, Boca Raton, FL, 1995.
[216] Graczyk, P. P. and Mikolajczyk, M. *Top. Stereochem*. **1994**, *21*, 159.
[217] Thatcher, G. R. J., ed., *The Anomeric Effet and Related Stereoelectronic Effects*, ACS Symposium Series 539, American Chemical Society, Washington, DC, 1993.
[218] Stoddart, J. F. *Stereochemistry of Carbohydrates*, Wiley-Interscience, New York, 1971.
[219] Franck, R. W. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 3251 .
[220] (a) de Hoog, A. J., Buys, H. R., Altona, C., and Havinga, E. *Tetrahedron* **1969**, *25*, 3365.
(b) de Hoog, A. J. and Havinga, E. *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **1970**, *89*, 972.
[221] Edwad, J. T. *Chem. Ind (London)* **1955**, 1102.
[222] Lemieux, R. U. and Chu, N. J. *Abstract Papers American Chemical Society 133rd Meeting*, 1958, p. 31N.
[223] Lemieux, R. U. "Rearrangements and Isomerizations in Carbohydrate Chemistry," in de Mayo, P., ed. Wiley, New York, 1964. Lemieux, R. U. *Pure Appl. Chem*. **1971**, *25*, 527.
[224] Lemieux, R. U., Koto, S., and Voisin, D. "The Exo-Anomeric Effect," in Szarek, W. A. and Horton, D., eds., *Anomeric Effect, Origin and Consequences*, ACS Symposium Series 87, American Chemical Society, Washington, DC, 1979, P. 17.
[225] Wolfe, S., Whangbo, M.-H., and Mitchell, D. J. *Carbohyd, Res*. **1979**, *69*, 1.
[226] Praly, J.-P. and Lemieux, R. U. *Can. J Chem*. **1987**, *65*, 213.
[227] Box, V. G. S. *Heterocycles* **1990**, *31*, 1151.
[228] Jeffrey, G. A. "The Structural Properties of the Anomeric Center in Pyranoses and Pyranosides," in Szarek, W. A. and Horton, D., eds., *Anomeric Effect, Origin and Consequences*, ACS Symposium Series 87, American Chemical Society, Washington, DC, 1979, p. 50.
[229] Pinto, B. M., Johnston, B. D., and Nagelkerke, R. *J. Org. Chem*. **1988**, *53*, 5668.
[230] Juaristi, E., Flores-Vela, A., Labastida, V., and Ordoñez, M. *J. Phys. Org. Chem*. **1989**, *2*, 349.

[231] Liebman, J. F. and Greenberg, A. *Chem. Rev*. **1989**, *89*, 1215.
[232] Cremer, D. and Gauss, J. *J. Am. Chem. Soc*. **1986**, *108*, 7467.
[233] Wiberg, K. B., Bonneville, G., and Dempsey, R. *Isr. J Chem*. **1983**, *23*, 85.
[234] Wiberg, K. B. and Fenoglio, R. A. *J. Am. Chem. Soc*. **1968**, *90*, 3395.
[235] Greenberg, A. and Harris, J. *J. Chem. Educ*. **1982**, *59*, 539.
[236] de Boer, T. J. *Chimia* **1977**, *31*, 483.
[237] Breslow, R., Pecoraro, J., and Sugimoto, T. *Org. Syn*. **1977**, *57*, 41; Coll. Vol. VI, 361 (1988).
[238] Breslow, R. (a) *Pure Appl. Chem*. **1971**, *28*, 111; (b) *Acc. Chem. Res*. **1973**, *6*, 393.
[239] Walborsky, H. M. and Impastato, F. J. *J. Am. Chem. Soc*. **1959**, *81*, 5835.
[240] Moriarty, R. M. *Top. Stereochem*. **1974**, *8*, 270.
[241] Egawa, T., Fukuyama, T., Yamamoto, S., Takabayashi, F., Kambara, H., Ueda, T., and Kuchitsu, K. *J. Chem. Phys*. **1987**, *86*, 6018.
[242] Block, E., Corey, E. R., Penn, R. E., Renken, T. L., Sherwin, P. F., Bock, H., Hirabayashi, T., Mohmand, S., and Solouki, B. *J. Am. Chem. Soc*. **1982**, *104*, 3119.
[243] Durig, J. R., Little, T. S., and Lee, M. J. *J. Raman Spectrosc*. **1989**, *20*, 757.
[244] Kozina, M. P., Mastryukov, V. S., and Mil'vitskaya, E. M. *Russ. Chem. Rev*. **1982**, *51*, 1337 (Engl. transl. p. 765).
[245] Hargittai, I. and Hargittai, M. *Stereochemical Applications of Gas-Phase Electron Diffracrtion*, VCH, New York, 1988.
[246] Altona, C., Geise, H. J., and Romers, C. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 13.
[247] Duax, W. L., Weeks, C. M., and Rohrer, D. C. *Top. Stereochem*. **1976**, *9*, 271.
[248] Altona, C. and Sundaralingam, M. *J. Am. Chem. Soc*. **1972**, *94*, 8205.
[249] Altona, C. *NATO Adv. Study. Inst. Ser. A* **1982**, *45*, 161.
[250] Haasnoot, C. A. G., de Leeuw, F. A. A. M., de Leeuw, H. P. M., and Altona, C. *Biopolymers* **1981**, *20*, 1211.
[251] Pitner, T. P., Edwards, W. B., Bassfield, R. L., and Whidby, J. F. *J. Am. Chem. Soc*. **1978**, *100*, 246.
[252] Aston, J. G., Schumann, S. C., Fink, H. L., and Doty. P. M. *J. Am. Chem. Soc*. **1941**, *63*, 2029.
[253] Kilpatrick, J. E., Pitzer, K. S., and Spitzer, R. *J. Am. Chem. Soc*. **1947**, *69*, 2483.
[254] Fuchs, B. *Top. Stereochem*. **1978**, *10*, 1.
[255] Adams, W. J., Geise, H. J. , and Bartell, L. S. *J. Am. Chem. Soc*. **1970**, *92*, 5013.
[256] Hilderbrandt, R. L. and Shen, Q. *J. Phys. Chem*. **1982**, *86*, 587.
[257] Hendrickson, J. B. *J. Am. Chem. Soc*. **1961**, *83*, 4537.
[258] Cox, J. D. and Pilcher G. *Thermochemistry of Organic and Organometallic Compounds*, Academic Press, New York, 1970.
[259] Allinger, N. L., Dodziuk, H., Rogers, D. W., and Naik, S. N. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 1593.
[260] Prelog, V. and Kobelt, M. *Helv. Chim. Acta* **1949**, *32*, 1187.
[261] Brown, H. C. and Ichikawa, K. *Tetrahedron* **1957**, *1*, 221.
[262] Dale, J. *Top. Stereochem*. **1976**, *9*, 199.
[263] Anet, F. A. L. "Medium-Sized Oxygen Heterocycles," in ref. 264, p. 35.

[264] Glass, R. S., ed., *Conformational Analysis of Medium-Sized Heterocycles*, VCH, New York, 1988.
[265] Stoddart, J. F. and Szarek, W. A. *Can. J. Chem*. **1968**, *46*, 3061.
[266] Tochtermann, W. *Top. Curr. Chem*. **1970**, *15*, 378.
[267] Hendrickson, J. B. *J. Am. Chem. Soc*. **1967**, *89*, 7036, 7043, 7047.
[268] Dale, J. *Stereochemistry and Conformational Analysis*, Verlag Chemie, New York, 1978, p. 194.
[269] Ermolaeva, L. I., Mastryukov, V. S., Allinger, N. L., and Almenningen A. *J. Mol. Struct*. **1989**, *196*, 151.
[270] Ménard, D. and St.-Jacques, M. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 1041.
[271] Désilets, S. and St.-Jacques, M. (a) *J. Am. Chem. Soc*. **1987**, *109*, 1641; (b) *Tetrahedron* **1988**, *44*, 7027.
[272] Traetteberg, M. *J. Am. Chem. Soc*. **1964**, *86*, 4265.
[273] Butcher, S. S. *J. Chem. Phys*. **1965**, *42*, 1833.
[274] Anet, F. A. L. *J. Am. Chem. Soc*. **1964**, *86*, 458.
[275] Jensen, F. R. and Smith, L. A. *J. Am. Chem. Soc*. **1964**, *86*, 956.
[276] Anet, F. A. L. *Top. Curr. Chem*. **1974**, *45*, 169. See also ref. 263, p. 51.
[277] Anet, F. A. L. and Basus, V. J. *J. Am. Chem. Soc*. **1973**, *95*, 4424.
[278] Pakes, P. W., Rounds, T. C., and Strauss, H. L. *J. Phys. Chem*. **1981**, *85*, 2469, 2476.
[279] Dorofeeva, O. V., Mastryukov, V. S., Allinger, N. L., and Almenningen, A. *J. Phys. Chem*. (a) **1985**, *89*, 252; (b) **1990**, *94*, 8044; (c) Dorofeeva, O. V., Mastryukov, V. S., Siam. K., Ewbank J. D., Allinger, N. L., and Schaefer, L. *J. Strukt. Chem*. (*USSR*) **1990**, *31*, 167 (Engl. transl. p. 153).
[280] Paquette, L. A. *Tetrahedron* **1975**, *31*, 2855; *Acc. Chem. Res*. **1993**, *26*, 57.
[281] Bastiansen, O., Hedberg, L., and Hedberg, K. *J. Chem. Phys*. **1957**, *27*, 1311.
[282] Anet, F. A. L., Bourn, A. J. R., and Lin, Y. S. *J. Am. Chem. Soc*. **1964**, *86*, 3576.
[283] Dunitz, J. D. *Pure Appl. Chem*. **1971**, *25*, 495.
[284] Anet, F. A. L. and Wagner, J. J. *J. Am. Chem. Soc*. **1971**, *93*, 5266.
[285] Bryan, R. F. and Dunitz, J. D. *Helv. Chim. Acta* **1960**, *43*, 1.
[286] Anet, F. A. L. and Krane, J. *Isr. J. Chem*. **1980**, *20*, 72.
[287] Dunitz, J. D., Eser, H., Bixon, M., and Lifson, S. *Helv. Chim. Acta* **1967**, *50*, 1572.
[288] Hilderbrandt, R. L., Wieser, J. D., and Montgomery, L. K. *J. Am. Chem. Soc*. **1973**, *95*, 8598.
[289] Anet, F. A. L., Cheng, A. K., and Wagner, J. J. *J. Am. Chem. Soc*. **1972**, *94*, 9250.
[290] Anet, F. A. L. and Rawdah, T. N. (a) *J. Am. Chem. Soc*. **1978**, *100*, 7810; (b) *ibid*. **1978**, *100*, 7166.
[291] Dunitz, J. D. and Shearer, H. M. M. *Helv. Chim. Acta* **1960**, *43*, 18.
[292] Atavin, E. G., Mastryukov, V. S., Allinger, N. L., Almenningen, A., and Sep, R. *J. Mol. Struct*. **1989**, *212*, 87.
[293] Schneider, H.-J. and Thomas, F. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 2005.
[294] Anet, F. A. L. and Cheng, A. K. *J. Am. Chem. Soc*. **1975**, *97*, 2420.
[295] Rubin, B. H., Williamson, M., Takeshita, M., Menger, F. M., Anet, F. A. L., Bacon, B., and Allinger, N. L. *J. Am. Chem. Soc*. **1984**, *106*, 2088.

[296] Gallagher, M. J. "Cyclic Compounds: Conformation and Stereochemistry," in Verkade, J. G. and Quin, L. D., eds., *Phosphorus-31 NMR Spectroscopy and Stereochemical Analysis*, VCH, New York, 1987, p. 297.

[297] Olah, G., ed., *Cage Hydrocarbons*, Wiley, New York, 1990.

[298] Marchand, A. P. "Policyclic Cage Molecules: Useful Intermediates in Organic Synthesis and an Emerging Class of Substrates for Mechanistic Studies," in ref. 299, p. 1.

[299] Osawa E. and Yonemitsu, G., eds. *Carbocyclic Cage Compounds*, VCH, New York, 1992.

[300] Naemura, K. "High-Symmetry Chiral Cage-Shaped Molecules," in ref. 299, p. 61.

[301] Cox, K. W., Harmony, M. D., Nelson, G., and Wiberg, K. B. *J. Chem. Phys.* **1969**, *50*, 1976.

[302] Kirmse, W. and Hase, C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 891.

[303] Wiberg, K. B. and de Meijere, A. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 519.

[304] Paukstelis, J. V. and Kao, J.-l. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4783.

[305] Svyatkin, V. A., Ioffe, A. I., and Nefedov, O. M. *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci.* **1988**, *37*, 78 (Engl. transl. p. 69).

[306] Pirkle, W. H. and Lunsford, W. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7201.

[307] Wiberg, K. B., Lupton, E. C., Wasserman, D. J., de Meijere, A., and Kass, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1740.

[308] Mann. G. Z. *Chem.* **1966**, *6*, 106.

[309] Meinwald, J., Tufariello, J. J., and Hurst, J. J. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 2914.

[310] Spelbos, A., Mijlhoff, F. C., Bakker, W. H., Baden R., and Van den Eden, L. *J. Mol. Struct.* **1977**, *38*, 155.

[311] Wiberg, K. B. and Wendoloski, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5679.

[312] Wiberg, K. B., Burgmaier, G. J. , and Warner, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 246.

[313] Szeimies, G., Harnisch, J., and Baumgartel, O. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5183.

[314] Wagner, H.-U., Szeimies, G., Chandrasekhar, J., Schleyer, P. v. R., Pople, J. A., and Binkley, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1210.

[315] a) Wilberg, K. B., Bonneville, G., and Dempsey, R. *Isr. J. Chem.* **1983**, *23*, 85. b) Wiberg, K. B. and Bonneville, G. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 5385.

[316] Harnisch, J., Baumgartel, O., Szeimies, G., van Meersche, M., Germain, G., and Declercq, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3370.

[317] Szeimies-Seebach, U. and Szeimies, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3966.

[318] Finke, H. L., McCullough, J. P., Messerly, J. F., Osborn, A., and Douslin, D. R. *J. Chem. Thermodyn.* **1972**, *4*, 477.

[319] Van den Enden, L. and Geise, H. J. *J. Mol. Struct.* **1981**, *74*, 309.

[320] Allinger, N. L. and Coke, J. L. (a) *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 2553; (b) *ibid.* **1959**, *81*, 4080.

[321] Barrett, J. W. and Linstead, R. P. *J. Chem. Soc.* **1936**, 611.

[322] Chang, S.-J., McNally, D., Shary-Tehrany, S., Hickey, M. J., and Boyd, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 3109.

[323] Owen, L. N. and Peto, A. G. *J. Chem. Soc.* **1955**, 2383.

[324] Barkworth, P. M. R. and Crabb, T. A. *Org. Magn. Reson.* **1981**, *17*, 260.

[325] Hückel, W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1925**, *444*, 1.

[326] Van den Enden, L., Geise, H. J., and Spelbos, A. *J. Mol. Struct.* **1978**, *44*, 177.

[327] Schucker, R. C. *J. Chem. Eng. Data* **1981**, *26*, 239.

[328] Speros, D. M. and Rossini, F. D. *J. Phys. Chem.* **1960**, *64*, 1723.

[329] Dalling, D. K., Grant, D. M., and Johnson, L. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3678.

[330] Mann, B. E. *J. Magn. Reson.* **1976**, *21*, 17.

[331] Linstead, R. P., Doering, W. E., Davis, S. B., Levine, P., and Whetstone, R. R. (a) *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 1985, 1991, 2003, 2006, 2009, 2014.(b) Linstead, R. P. and Whetstone, R. R. *J. Chem. Soc.* **1950**, 1428.

[332] Eliel, E. L. *Stereochemistry of Carbon Compounds*, McGraw-Hill, New York, 1962.

[333] Johnson, W. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 1498.

[334] Allinger, N. L., Honig, H., Burkert, U., Asolnai, L., and Huttner, G. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 3449.

[335] Allinger, N. L., Corden, B. J., Tyminski, I. J., and Wuesthoff, M. T. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 739.

[336] Honig, H. and Allinger, N. L. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4630.

[337] Allinger, N. L. and Wuesthoff, M. T. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 2051.

[338] Grossel, M. C., Cheetham, A. K., and Newsam, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 5229.

[339] Rabideau, P. W., Wetzel, D. M., and Paschal, J. W. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3993.

[340] Ferrier, W. G. and Iball, *J. Chem. Ind.* (*London*) **1954**, 1296.

[341] Herbstein, F. H., Kapon, M., and Reisner, G. M. *Acta Crystallogr. B* **1986**, *42*, 181.

[342] Fieser, L. F. and Fieser, M. *Steroids*, Reinhold, New York, 1959.

[343] Klyne, W. and Buckingham, J. *Atlas of Stereochemistry*, 2nd ed., Vol. 1, Chapman and Hall, London, 1978, p. 121.

[344] Fawcett, J. K. and Trotter, J. *J. Chem. Soc. B* **1966**, 174.

[345] Wiberg, K. B. and Connor, D. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4437.

[346] a) Almenningen, A., Andersen, B., and Nyhus, B. A. *Acta Chem. Scand.* **1971**, *25*, 1217.b) See also Levin, M. D., Kaszynski, P., and Michl, *J. Chem. Rev.* **2000**, *100*, 169.

[347] Applequist, D. E., Renken, T. L., and Wheeler, J. W. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4985.

[348] Newton, M. D. and Schulman J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 773.

[349] Wiberg, K. B. "Experimental Thermochemistry," in ref. 27, p. 151.

[350] Allinger, N. L., Tribble, M. T., Miller, M. A., and Wertz, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1637.

[351] Engler, E. M., Andose, J. D., and Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 8005.

[352] Chiang, J. F., Wilcox, C. F., and Bauer, S. H. *J, Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 3149.

[353] Dallinga, G. and Toneman, L. H. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1968**, *87*, 795.

[354] Yokozeki, A. and Kuchitsu, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 2356.

[355] Ermer, O. and Dunitz, J. D. *Helv. Chim Acta* **1969**, *52*, 1861.

[356] Yokozeki, A., Kuchitsu., K., and Morino, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1970**, *43*, 2017.

[357] Zimmerman, H. E. and Paufler, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 1514.

[358] Yamamoto, S., Nakata, M., Fukuyama, T., Kuchitsu, K., Hasselman, D., and Ermer, O. *J.*

Phys. Chem. **1982**, *86*, 529.

[359] Zefirov, N. S. and Palyulin, V. *Top. Stereochem*. **1991**, *20*, 171.

[360] Laszlo, I. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1965**, 84, 251.

[361] Brown, W. A. C., Martin, J., and Sim, G. A. *J. Chem. Soc*. **1965**, 1844.

[362] Mastryukov, V. A., Popik, M. V., Dorofeeva, O. V., Golubinskii, A. V., Vilkov, L. V., Belikova, N. A., and Allinger, N. L. *J. Am. Chem. Soc*. **1981**, *103*, 1333.

[363] Jaime, C., Ōsawa, E., Takeuchi, Y., and Camps, P. *J. Org. Chem*. **1983**, *48*, 4514.

[364] Skancke, P. N. *THEOCHEM* **1987**, *36*, 11.

[365] Warner, P. M. and Peacock, S. *J. Comput. Chem*. **1982**, *3*, 417.

[366] Bredt, J. *Justus Liebigs Ann. Chem*. **1924**, *437*, 1.

[367] Fawcett, F. S. *Chem. Rev*. **1950**, *47*, 219.

[368] Warner, P. M. *Chem. Rev*. **1989**, *89*, 1067.

[369] Marshall, J. A. and Faubl, H. *J. Am. Chem. Soc*. **1967**, *89*, 5965.

[370] Wiseman, J. R. *J. Am. Chem. Soc*. **1967**, *89*, 5966.

[371] Becker, K. B. and Pfluger, R. W. *Tetrahedron Lett*. **1979**, 3713.

[372] Sellers, S. F., Klebach, T. C., Hollowood, F., Jones, M., and Schleyer, P. V. R. *J. Am. Chem. Soc*. **1982**, *104*, 5492.

[373] Alder, R. W. *Acc. Chem. Res*. **1983**, *16*, 321; *Tetrahedron* **1990**, *46*, 683.

[374] Lehn, J.-M. Acc. *Chem. Res*. **1978**, *11*, 49; *Pure Appl. Chem*. **1978**, *50*, 871; *Pure Appl. Chem*. **1980**, *52*, 2303.

[375] Jolley, S. T., Bradshaw, J. S., and Izatt, R. M. *J. Heterocycl. Chem*. **1982**, *19*, 3.

[376] Hayward, R. C. *Chem. Soc. Rev*. **1983**, *12*, 285.

[377] Parker, D. *Adv. Inorg. Chem*. **1983**, *27*, 1.

[378] Dietrich, B. "Cryptate Complexes," in Atwood, J. L., Davies, J. E. D., and MacNicol, D. D., eds., *Inclusion Compounds*, Vol. 2, Academic Press, New York, 1984, p. 337.

[379] Weber, E. and Vögtle F. *Top. Curr. Chem*. **1981**, *98*, 1.

[380] Gokel, G. W. *Crown Ethers and Cryptands*, The Royal Society of Chemistry, London, 1991.

[381] Cram, D. J. and Trueblood, K. N. *Top. Curr. Chem*. **1981**, *98*, 43.

[382] Cram, D. J. *From Design to Discovery*, American Chemical Society, Washington, DC, 1990. Cram, D. J. and Cram, J. M. *Container Molecules and their Guests*, Monographs in Supramolecular Chemistry, No. 4, Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, 1994.

[383] Tanner, M. E., Knobler, C. B., and Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc*. **1990**, *112*, 1659.

[384] Gutsche, C. D., Dhawan, B., No, K. H., and Muthukrishnan, R. *J. Am. Chem. Soc*. **1981**, *103*, 3782.

[385] Gutsche, C. D. *Calixarenes*, Monographs in Supramolecular Chemistry, No. 1, Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, 1989; *Calixarenes Revisited*, *ibid*., No. 6, 1998.

[386] Ungaro, R. and Pochini A. "Flexible and Preorganized Molecular Receptors based on Calixarenes," in ref. 387, p. 57.

[387] Schneider, H.-J. and Dürr, H., eds. *Frontiers in Supramolecular Organic Chemistry and Photochemistry*, VCH, New York, 1991.

[388] Vicens, J. and Böhmer, V., eds., *Calixarenes: A Versatile Class of Macrocyclic Compounds*, Kluwer,

Boston, 1991; Böhmer, V. *Angew Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 713.
[389] Lehn, J.-M. *Science*, **1993**, *260*, 1762.
[390] Weber, E., ed. *Top. Curr. Chem.* **1993**, Vol. 165.
[391] Altman, J., Babad, E., Itzchaki, J., and Ginsburg, D. *Tetrahedron Suppl.* *8*, *Port 1* **1966**, 279.
[392] Wiberg, K. B. and Walker, F. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5239. See also Wiberg, K. B., Dailey, W. P., Walker, F. H., Waddell, S. T., Crocker, L. S., and Newton, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7247; Hedberg, L. and Hedberg, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7257.
[393] Ginsburg, D. (a) *Acc. Chem. Res.* **1972**, *5*, 249; (b) *Propellanes, Structure and Reactions*, Verlag Chemie, Weinheim, Germany, 1975; (c) *Top. Curr. Chem.* **1987**, *137*, 1.
[394] Wiberg, K. B. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 975.
[395] Tobe, Y. "Propellanes," in ref 299, p. 125.
[396] Schill, G. *Catenanes, Rotaxanes and Knots*, Academic Press, New York, 1971.
[397] Walba, D. M. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3161.
[398] Dietrich-Buchecker, C. O. and Sauvage, J.-P. *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 795; Sauvage, J.-P. and Dietrich-Buchecker, C., eds. *Molecular Catenanes, Rotaxanes and Knots*, Wiley-VCH, New York, 1999.
[399] Sauvage, J.-P., ed. *New J. Chem.* **1993**, *17*, No. 10/11.
[400] Amabilino, D. B. and Stoddart, J. F. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2725. Fyfe, M. C. T. and Stoddart, J. F. *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 393.
[401] Wasserman, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4433.
[402] Schill, G. *Nachr. Chem. Tech.* **1967**, *15*, 149.
[403] Reuter, C., Mohry, A., Sobanski, A., and Vögtle, E. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1674. (Pretzelanes are catenanes in which the two interlocking rings are covalently linked by a bridge. The resulting molecular shape resembles that of a pretzel.)
[404] Chambron, J.-C., Dietrich-Buchecker, C., and Sauvage, J.-P. *Top. Curr. Chem.* **1993**, *165*, 131. *Id.* "From Classical Chirality to Topological Chiral Knots" in Semlyen, J. A., ed. *Large Ring Molecules*, Wiley, New York, 1996.
[405] Wasserman, E. *Sci. Am.* **1962**, *207*[5], p. 94.
[406] Harrison, I. T. *J. Chem.* Soc. *Perkin 1* **1974**, 301.
[407] Schill, G., Beckmann W., Schweickert, N., and Fritz, H. *Chem. Ber.* **1986**, *119*, 2647.
[408] Harrison, I. T. and Harrison, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5723.
[409] Merrifield, R. B. *Science* **1965**, *150*, 178.
[410] Agam, G., Gravier, D., and Zilkha, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 5206.
[411] Ogino, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1303.
[412] Ashton, P. R., Philp. D., Spencer, N., and Stoddart, J. F. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 1677.
[413] Raymo, F. M. and Stoddart, J. F. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1643.
[414] Agam, G. and Zilkha, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2514.
[415] Schill, G. and Zollenkopf, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1969**, *721*, 53.
[416] Schill, G. and Lüttringhaus, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1964**, *3*, 546.
[417] Sauvage, J.-P. and Weiss, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6108.
[418] Dietrich-Buchecker, C. O. and Sauvage, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 189.

[419] Ashton, P. R., Goodnow, T. T., Kaifer, A., Reddington, M. V., Slawin, A. M. Z., Spencer N., Stoddart, J. F., Vicent, C., and Williams, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1396.

[420] Stoddart, J. F. "Template Directed Synthesis of New Organic Materials," in ref. 387, p. 251.

[421] Anelli, P. L., Spencer, N., and Stoddart, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5131.

[422] Amabilino, D. B. and Stoddart, J. F. *Pure Appl. Chem.* **1993**, *65*, 2351.

[423] Ashton, P. R., Baxter, I., Cantrill, S. J., Fyfe, M. C. T., Glink, P. T., Stoddart, J. F., White, A. J. P., and Williams, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 1294.

[424] Balzani, V., Credi, A., Raymo, F. M., and Stoddart, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 3348; Ashton, P. R. and others, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3558.

[425] Gibson, H. W. "Rotaxanes," in Semlyen, J. A., ed., *Large Ring Molecules*, Wiley, New York, 1996.

[426] Schmieder, R., Hübner, G., Seel, C., and Vögtle, F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 3528.

[427] Sauvage, J.-P. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 611.

[428] (a) Walba, D. M., Richards, R., Sherwood, S. P., and Haltiwanger, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6213. (b) Walba, D. M., Richards, R. M., and Haltiwanger, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3219; Walba, D. M., Homan, T. C., Richards, R. M., and Haltiwanger, R. C. *New J. Chem.* **1993**, *17*, 661.

[429] Dietrich-Buchecker, C., Rapenne, G., Sauvage, J.-P., De Cian, A., and Fischer, J. *Chem Eur. J.* **1999**, *5*, 1432.

[430] Eaton, P. E. and Cole, T. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3157.

[431] Griffin, G. W. and Marchand, A. P. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 997.

[432] Higuchi, H. and Ueda, I. "Recent Developments in the Chemistry of Cubane," in ref. 299, p. 217.

[433] Barborak, J. C., Watts, L., and Pettit, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1328.

[434] Edward, J. T., Farrell, P. G., and Langford, G. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 3075.

[435] Della, E. W., Hine, P. T., and Patney, H. K. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2940.

[436] Almenningen, A., Jonvik, T., Martin, H. D., and Urbanek, T. *J. Mol. Struct.* **1985**, *128*, 239.

[437] Fleischer, E. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3889.

[438] Muller, N. and Pitchard, D. E. *J. Chem. Phys.* **1959**, *31*, 1471.

[439] Kybett, B. D., Carroll, S., Natalis. P., Bonnell, D. W., Margrave, J. L., and Franklin, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 626.

[440] Wiberg, K. B., Bader, R. F. W., and Lau, C. D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 985, 1001.

[441] Maier, G., Pfriem, S., Schäfer, U., and Matusch, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 520. Maier, G., Pfriem, S., Schäfer, U., Malsch, K.-D., and Matusch, R. *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 3965.

[442] Irngaminger, H., Goldmann. A., Jahn. R., Nixdorf, M., Rodewald, H., Maier, G., Malsch, K.-D., and Emrich, R. *Angew. Chem. Int Ed. Engl.* **1984**, *23*, 993.

[443] Maier, G., Pfriem, S., Malsch, K.-D., Kalinowski, H.-O., and Dehnike, K. *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 3988.

[444] Zefirov, N. S., Koz'min, A. S., and Abramenkov, A. V. *Russ. Chem. Rev.* **1978**, *47*, 289 (Engl. transl. p. 163).

[445] Ternansky, R. J., Balogh, D. W., and Paquette, L. A. *J. Am. Chem. Soc*. **1982**, *104*, 4503.Paquette, L. A., Ternansky, R. J., Balogh, D. W., and Kentgen, G. *J. Am. Chem. Soc*. **1983**, *105*, 5446.

[446] Paquette, L. A. *Chem. Rev*. **1989**, *89*, 1051.

[447] Gallucci, J. C., Doecke, C. W., and Paquette, L. A. *J. Am. Chem. Soc*. **1986**, *108*, 1343.

[448] Scott, L. T. and Jones, M. *Chem. Rev*. **1972**, *72*, 181.

[449] Fort, R. C. *Adamantane, The Chemistry of Diamond Molecules*, Marcel Dekker, New York, 1976.

[450] Ganter, C. "A New Approach to Adamantane Rearrangements," in ref 299, p. 293.

[451] Landa, S. and Macháček, V. *Coll. Czech. Chem. Commun*. **1933**, *5*, 1.

[452] Prelog, V. and Seiwerth, R. *Ber. Dtsch. Chem. Ges*. **1941**, *74B*, 1644, 1769.

[453] Schleyer, P. *J. Am. Chem. Soc*. **1957**, *79*, 3292.

[454] Whitlock, H. W. and Siefken, M. W. *J. Am. Chem. Soc*. **1968**, *90*, 4929.

[455] Kroto, H. W., Heath, J. R., O'Brien, S. C., Curl, R. F., and Smalley, R. E. *Nature (London)* **1985**, *318*, 162.

[456] Curl, R. F. and Smalley, R. E. *Science*, **1988**, *242*, 1017.Kroto, H. W. *Science* **1988**, *242*, 1139.

[457] Krätschmer, W., Lamb, L. D., Fostiropoulos, K., and Huffman, D. R. *Nature (London)* **1990**, *347*, 354.

[458] Taylor, R., Hare, J. P., Abdul-Sada, A. K., and Kroto H. W. *J. Chem. Soc. Chem. Commun*. **1990**, 1423.

[459] Atwood, J. L., Koutsantonis, G. A., and Raston, C. L. *Nature (London)* **1994**, *368*, 229.

[460] Hawkins, J. M., Lewis, T. A., Loren, S. D., Meyer, A., Heath, J. R., Saykally, R. J., and Hollander, F. J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun*. **1991**, 775.

[461] Hawkins, J. M., Meyer, A., Lewis, T. A., Loren, S., and Hollander, F. J. *Science* **1991**, *252*, 312.

[462] Kroto, H. W., Allaf, A. W., and Balm, S. P. *Chem. Rev*. **1991**, *91*, 1213.

[463] Kroto, H. W. and Walton, D. R. M. "Postfullerene Organic Chemistry," in ref 299, p. 91.

[464] Hammond, G. S. and Kuck, V. J., eds., *Fullerenes: Synthesis, Properties and Chemistry of large Carbon Clusters*, ACS Symposium Series 481, American Chemical Society, Washington, DC, 1992.

[465] Billups, W. E. and Ciufolini, M. A., eds., *Buckminsterfullerenes*, VCH, New York, 1993.

[466] Kroto, H. W., Fischer, J. E., and Cox, D. E., eds., *The Fullerenes*, Elsevier, New York, 1993.Hirsch, A., ed. *Fullerenes and Related Structures*, Springer, New York, 1998.

[467] Rabideau, P. W. and Sygula, A. *Acc. Chem. Res*. **1996**, *29*, 235.

第 12 章　手性光学性质

12.1 概　　述

手性物质的“手性光学性质”源于它们与各向异性辐射(偏振光)的非破损相互作用,即可以区分手性化合物的两种对映异构体的光学性质。该术语的使用是由 Kelvin 勋爵于 1894 年引入的(见 1.3 节)[1~3],它包含了手性经典光谱的定性和定量表示:光学活性和旋光色散(optical rotatory dispersion, ORD),即旋光度随波长的变化。另一项被广泛应用的较新的手性光学技术是圆二色(circular dichroism, CD)。振动圆二色性(vibrational circular dichroism, VCD)以及与之互补的 Raman 光谱则是更新的手性光学技术;圆偏振光的发射,或发射圆偏振(circular polarization of emission, CPE)也是如此。

本章将详细讨论以上手性光学技术,它们主要与“天然光学活性”(即手性物质的非外消旋样品的固有性质)有关。一些权威人士认为,由磁场和电场诱导出来的非手性物质或外消旋手性样品的手性光学性质不是手性光学现象,本书对此将不予以讨论。

本章的 12.4 和 12.6 节将详细阐述手性光学技术在结构分析中的应用。显然,这些技术的应用在某些情况下依赖于被分析物质中发色团的存在;表 12.1 列出了特定的手性光学技术、其基本原理以及测定时对生色团的需求等相互关系。

表 12.1　手性光学技术

技　术	原　理	有无生色团
旋光测定法和旋光色散(ORD)	折　射	无
圆二色性(CD)	吸　收	有

12.2 光学活性和各向异性折射作用

12.2.1 起源和理论

光学活性(或旋光能力)是由于手性分子对左、右圆偏振光(circularly polarized light, cpl)折射程度的不同而产生的[4]。旋光的来源和因此产生的 ORD 是双折射的,也就是说,当光通过样品时,右(R)和 左(L)圆偏振光以不等速率减速($n_R \neq n_L$,其中 n 代表折射率)。CD 谱则是由于样品对左、右圆偏振光不同吸收而产生的($\varepsilon_R \neq \varepsilon_L$,其中 ε 表示摩尔吸收系数)。

现在让我们考虑一下，当一束单色偏振辐射光通过一个手性物质的非外消旋样品时会发生什么现象。光是电磁辐射，它与随时间而变化的电磁场相关。在通常的辐射中，与光波相联系的电场在垂直于光波传播方向的所有方向上振荡[图 12.1(a)]，这种辐射被称作是各向同性(或非偏振)的；相反，如果过滤掉除一个方向，比方说，xz 平面[图 12.1(b)]以外所有其他方向的振荡，那么就称该光线是各向异性的，又称为线性偏振的，或者不太准确地说是平面偏振的[5]。

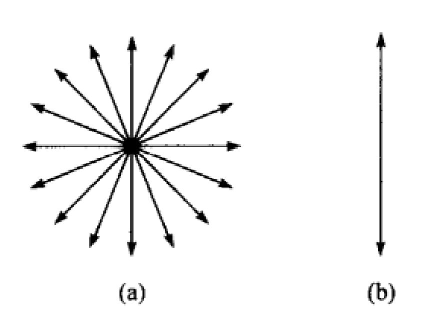


图 12.1　(a)各向同性和(b)各向异性(线性偏振)沿 z 轴向着光源方向观察的光束(只有电场)

[经 T. W. G. Solomons 允许引用，*Organic Chemistry*(有机化学)，版权©1978 John Wiley & Sons, Inc., New York, 244～245 页]

图 12.2(a)给出了在某一时刻一束线性偏振光的电场矢量 **E** 和磁场矢量 **H** 在传播方向上的联系。这两个场的振荡互成直角，而且相位相同。另一种不同的观察[图 12.2(b)]显示，在一个距光源为 z_0 的给定位置处电场矢量的大小和方向随时间而变化。两者的关系是余弦函数，由方程(12.1)表达

$$E = E_0\cos(2\pi\nu t - 2\pi z/\lambda) = E_0\cos\omega(t - z/c_0) \tag{12.1}$$

式中：ν 是频率；$\lambda = c_0/\nu$ 是波长(c_0 是光在真空中的传播速度)；E_0 是波的最大振幅；$\omega = 2\pi\nu$。

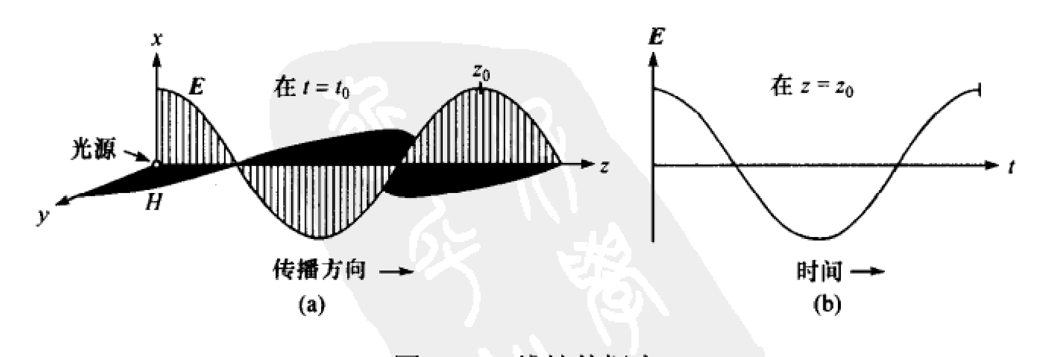


图 12.2　线性偏振光

(a)在某一时刻的；(b)在某一位置的

[(a) 经 J. H. Brewster 允许引用，*Top Stereochem*.(立体化学论坛)**1961**, *2*, 1. 版权 © 1967 John Wiley & Sons, Inc.；(b) 经 G. Snatzke 允许引用，*Chem. Unserer Zeit*. **1981**, *15*, 78]

只需要考察电场矢量的移动就可以描述圆偏振光。可以认为电场矢量 **E** 的末端沿一个圆柱(该圆柱以光的传播方向为轴)表面的螺旋线移动。把这种关系考虑成沿光源的传播方向被推出,而不是被旋出是很有助益的。图 12.3(a)定义了向着光源观察的右圆偏振光线和 **E** 被看成是向着观察者以顺时针方式移动。由于观察者是以 6、5、4、3、2、1、0 的顺序[图 12.3(b)]看到 **E**,所以这与随时间变化的角度在取向上是相反的[6~8]。

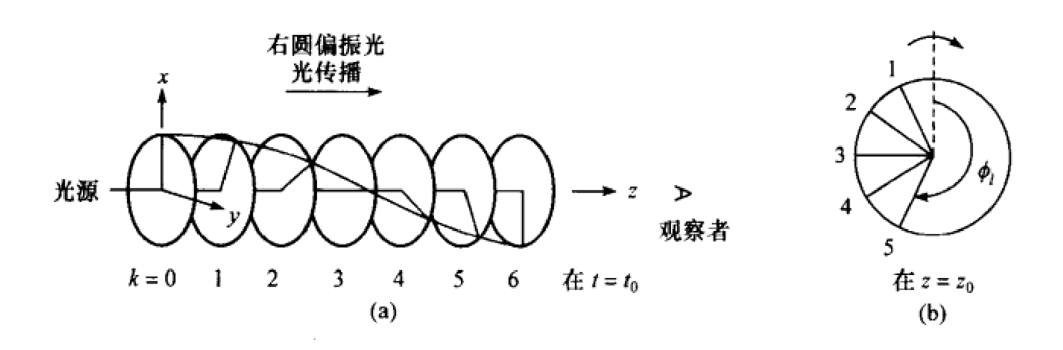


图 12.3　右圆偏振光的定义

(a) 在 $t=t_0$ 时,当向着光源观察时(z 随 $z=k\lambda/12$, $k=0,1,2,\cdots$增长),电场矢量描述了一个右手螺旋;(b) 在 $z=z_0$ 时,作为时间的函数观察到的右圆偏振光,光向着观察者方向运动

[(a) 采自 N. Harada 和 K. Nakanishi, *Circular Dichroic Spectroscopy, Exciton Splitting in Organic Stereochemistry*(圆二色光谱法,有机化学中的激子裂分), University Science Books, Mill Valley, CA, 439 页; (b) 采自 G. Snatzke 并修改, *Chem. Unserer Zeit*, **1981**, *15*, 78]

圆偏振光(cpl)方向的定义可能是某些混乱的根源。螺旋运动是发生在同一时刻的平移和旋转运动的结合。事实上正如在一个螺丝钉中一样,无论从哪一端,即"从前到后"和反过来"从后到前"观察,静止的 P 螺旋(右手的)都具有相同的取向。这一事实在命名具有螺旋对称性分子的绝对构型时(参阅 13.7 节)具有某种重要意义。当螺旋运动的两元素(平移与旋转运动)在"去偶合的"那一瞬间,规定从哪一端观察螺旋变得很有必要。正如以上所描述的和图 12.3 中所表明的对于 cpl 的分析要求:①只能朝着光源观察光线;②因为光线不是静止的,所以必须明确区分瞬间的观察[$t=t_0$;相当于观察者沿光波运动,图 12.3(a)]和在一个固定点[$z=z_0$;相当于观察者注视一个狭缝,通过该狭缝在光开启后一段时间光源才出现,图 12.3(b)]的观察。这些对 cpl 方向的定义可以互相替换、互为补充,并不矛盾。

另外,当左、右圆偏振光通过在 xy 平面(图 12.4 和 12.6)上画出(电场)矢量而想像时,规定人们观察该矢量的方向是很有必要的。这个规定类似于观察一个透明的时钟。在图 12.4 中,当朝着光源观察时,虚线

(---)矢量被定义为左圆偏振光，在图 12.6 中，也遵守同样的规定。

可用数学和图形的方式将线性偏振光想像表示为或概念化成由左、右连续旋转的圆偏振光束合并而成。在一个各向同性的介质中，左、右两圆偏振光以相同的速度、相同的相位运动，但方向相反(图 12.4)。如图 12.4 所示，表现线性偏振光性质的总矢量和在 xz 平面中运动，总矢量大小的减小和增加[图 12.2(a)]是每个圆偏振光束的 2 倍。

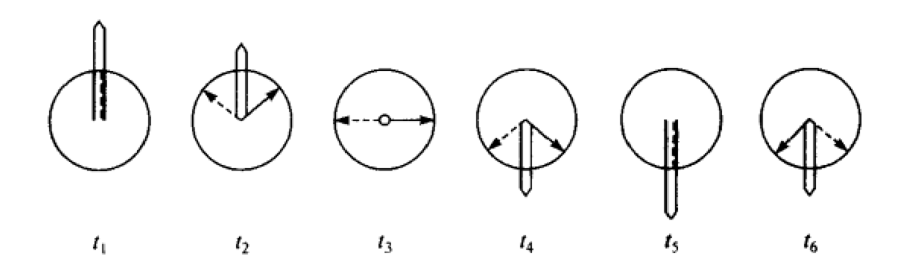


图 12.4 左(---)和右(—)圆偏振光(相同频率、波长和强度)的加和产生线性偏振光沿着光线从指定位置 $z = z_0$ 依赖时间($t_1 \rightarrow t_6$)的观察；仅显示变化的电场矢量

[经 G. Snatzke 允许引用，*Chem. Unserer Zeit*. **1981**, *15*, 78]

现在让我们考虑一下当线性偏振光(相当于同等强度的反向圆偏振光束)通过一个双轴晶体时会发生什么样的情况(图 12.5)，这时线性偏振的单色光遇到 1/4 波的迟滞作用。然后再考虑一下当线性偏振光通过某一含不等量对映体的手性化合物样品时，会发生什么样的情况，让我们假设在这一刻辐射频率处于没有吸收带的光谱区域。

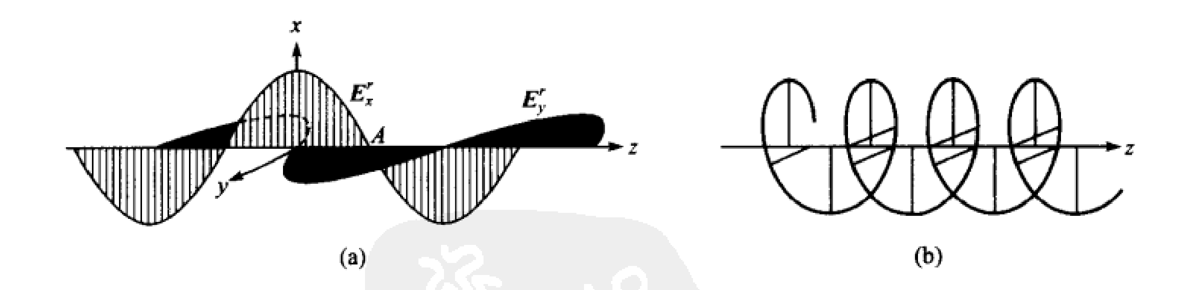


图 12.5 (a) 来自 1/4 波迟滞(也可参阅图 12.2)的右圆偏振光线(只显示电场)；(b) 瞬时电场落后 1/4 波长

[经 J. H. Brewster 允许引用，*Top Stereochem*.(立体化学论坛) **1967**, *2*, 1. 版权© 1967 John Wiley & Sons. Inc]

也就是说，在这种条件下该样品的对映体之一与右圆偏振光束作用，其传播速度与相应的左圆偏振光束的传播速度不同。相对于进入样品之前，左、右两圆偏振光的传播速度都被减慢，但减慢的程度不同(各向异性折射作用；注意相对任何一

种介质的折射率 n 都等于 c_0/c，其中 c 是光在某种介质中的传播速度，c_0 是光在真空中的传播速度)，因此，两种手性光线与手性样品的相互作用一定是不同的。可以说它们的相互作用在本质上是非对映异构的。

如果过量的对映异构体对左圆偏振光束传播速度的减慢超过对右圆偏振光传播速度的减慢($c_L < c_R$，因而 $n_L > n_R$)，那么这个样品就被定义为右旋的。在一个向着光源随时间变化的观察中，相对于入射光产生于两圆偏振光束加和的线性偏振光，表现为顺时针方向旋转；α 为正(图 12.6)。对应于折射率差的光速差由 Fresnel 方程，即方程(12.2)和方程(12.3)给出：

$$\alpha = (n_L - n_R)\pi l/\lambda_0 \qquad (\text{单位:弧度}) \qquad (12.2)$$

$$\alpha = (n_L - n_R)1800 l/\lambda_0 \qquad (\text{单位:度}) \qquad (12.3)$$

式中：n_L 和 n_R 分别是左、右圆偏振光束在介质中的折射率；λ 是光程[在方程(12.2)中单位是 cm；在方程(12.3)中单位是 dm]；λ_0 是光束在真空中的波长(单位：cm)。因为 360° = 2π 弧度，1 dm = 10 cm，所以方程(12.2)和方程(12.3)是等同的[9]。当 $n_R \neq n_L$ 时，介质被视为是圆双折射的，并表现出光学活性。下面是了解折射率差大小的一个实例：光学活性的 2-丁醇在 589 nm(钠的 D 线)处、无溶剂和 20℃下(光程 1 dm)，显示的旋光度值为 $\alpha = 11.2°$。我们计算出[方程(12.3)]：$n_L - n_R = \Delta n = 11.2(589 \times 10^{-7})/1800(1) = 3.66 \times 10^{-7}$。这个非常小的数值代表 $\Delta n/n = (3.66 \times 10^{-7}/1.3954) \times 100$ 或 2-丁醇的各向同性折射率值为 $2.63 \times 10^{-5}\%$。

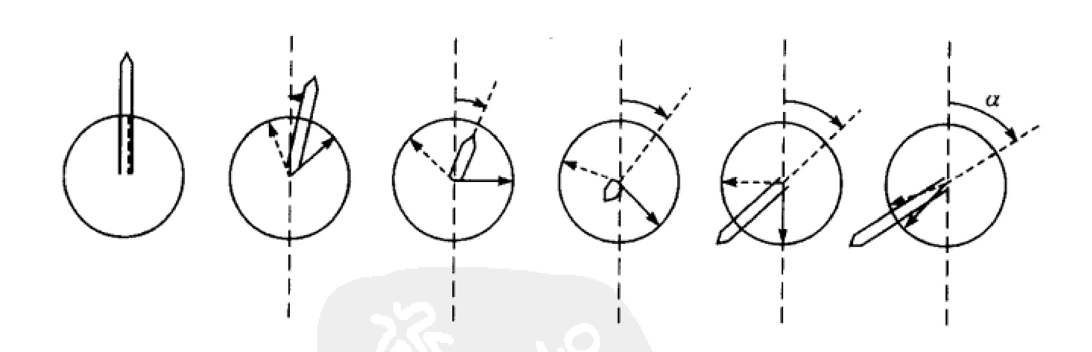


图 12.6　光学活性的起源

由左(---)和右(—)圆偏振光的叠加而产生的线性偏振光的旋光度。从给定位置 $z = z_0$(从左到右)向着光源随时间变化观察。如图所示，旋光度为正(右旋)

[经 G. Snatzke 允许引用，*Chem. Unserer Zeit*. **1981**, *15*, 78]

Feynman 的文献[10]给出了偏振作用是如何影响光通过某个样品的经典和定性的解释，其中所有这些样品分子都有着相同的手性取向。假定样品是由螺旋形的分子组成(在本分析中螺旋分子的使用是为了与通常将手性分子看成是分子螺

旋[7,11]的观点相一致),并假定线性偏振光束沿分子的长轴照射在分子上。虽然光束的影响与分子的取向无关,但为了简便起见,我们选定 x 方向作为偏振和螺旋的长轴方向(图 12.7)。

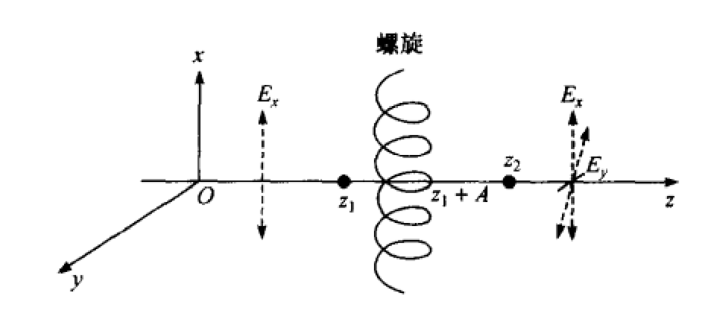


图 12.7 在 x 方向上的线性偏振光束与手性分子的相互作用

电场 E(图 12.2)施加一个力在螺旋分子的电荷上(从本质上讲是加在电子上,只是因为它对较重的原子核的影响被忽略了)。电荷的上下运动在偏振作用的方向上(x 轴)产生电流。电流反过来又产生一个在冲击辐射的同一方向上被偏振的电场。这样该辐射被吸收并重新发射。

此外,在一个三维分子中,例如图 12.7 所示的螺旋,由电场 E_x 驱动的电子被限制移动,同时 y 方向上的移动也被限制。大部分由电流在 y 轴方向上移动而产生的诱导电场不产生辐射,这是因为在 $+y$ 方向上移动的电流产生的电场正好被在螺旋对面的 $-y$ 轴方向上移动的电流产生的电场所抵消,因而电流在 y 方向流动产生的电场不发生辐射。然而,当光沿着 z 轴传播时,分子中由横向电子移动产生的电场 E_y 不能一起运动,因为它们被交叉处的距离 A(对应于横穿螺旋的距离)分开了。这个滞后等于 A/c(单位:s),c 为介质中的光速,它导致了 $\pi+\nu A/c$ 的相位差异,其中 ν 是光的频率,因此电场 E_y 不能完全互相抵消。

前面分析的结果是,虽然入射辐射在 x 方向上被完全偏振,但在 y 方向上的辐射只有一小部分被偏振。净合偏振作用最终由相互作用分子的手性确定的方向倾离(旋转)出 x 平面。这便是旋光的起源。

用一个含有等量已知结构的 R 和 S 型分子的样品,即一个外消旋体代替上面实验中对映均质的样品,很显然将导致零旋光度。每个分子都可以将入射辐射平面旋转到偏振面,然而,净旋光度值却为零,因为将入射辐射平面转向一侧的分子数量等于将平面转向相反一侧的分子数。介于中间的情况是含有某一个对映体过量的手性分子的混合物,其旋光度的定量处理将在 12.5.1 节中讨论。

如何用上述分析来处理非手性分子与偏振辐射的相互作用呢?线性偏振辐射遇到具有手性构象或手性振动态的分子时,它的偏振平面就被旋转。实际上所有正常的非手性分子都会遇到这种相互作用,然而,处于液态或气态下的大量样品拥

有可想像的每一种构象和振动态的分子，以至于由一个分子的这些构象或状态之一产生的旋光被另外一个有着其镜像构象或状态的分子所产生的旋光所抵消(实例参见图 2.7)，从而导致净旋光度为零(正如外消旋体的情况)。Mislow 和 Bickart[12]称这种局部手性效应的统计抵消现象为随机非手性。

甚至发现在固态下某些非手性化合物呈现光学活性，这部分地支持了以上关于非手性分子的光学非活性的解释：如以对映异构空间群结晶的石英(SiO_2)[13]和以手性构象结晶，如内消旋-酒石酸一类的化合物[14]。

12.2.2 旋光色散

作为波长函数的比旋光度[α]的测定(1.3 节)，被称之为旋光色散(ORD)。当分析物不存在显著吸收时，人们可以观察到与 Fresnel 方程[方程(12.2)和(12.3)]一致的[α]作为波长函数的单调变化。更具体地讲，旋光度的绝对值随波长减小，即在趋向于紫外区时增加(图 12.8)。

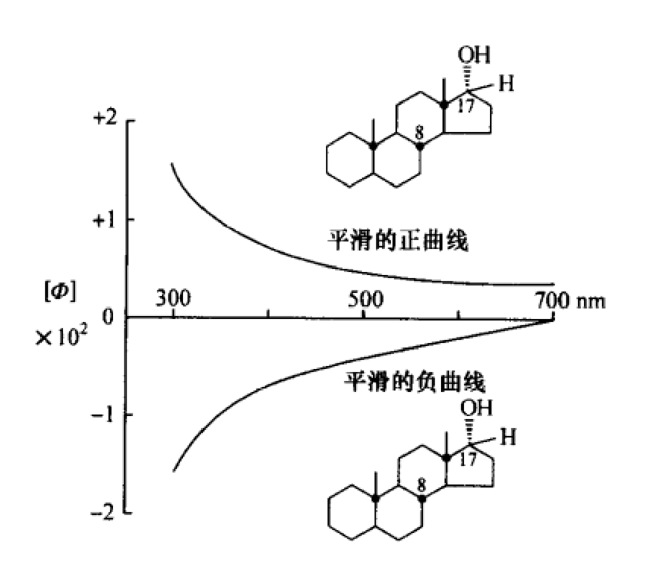


图 12.8　透明光谱区的旋光色散

[P. Crabbé，在 G. Snatzke 出版的 *Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism in Organic Chemistry*(有机化学中的旋光色散与圆二色)中的第 2 页，版权© 1976 Heyden & Son，经 John Wiley & Sons. Ltd 允许引用]

人们早就认识到在电子吸收带附近旋光度的单调增长让位于反常变化(参阅下文)。因此，将各向同性(普通的紫外/可见)吸收谱与 ORD 曲线(结合了旋光度随波长的单调和反常变化)进行比较，便成为一种标准程序，尽管后者是折射而不是吸收的度量。所以图 12.9 表明，反常 ORD 起因于两条不规则曲线，即左、右圆偏振光束通过样品时折射率曲线的叠加。

典型的“简单”ORD 曲线，正如 D-樟脑的 ORD 曲线(图 12.10)，在形状上与图

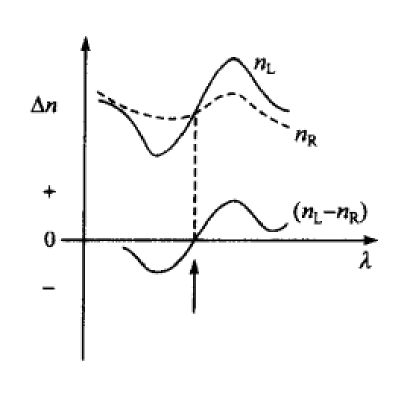


图 12.9　Δn 对波长的依赖性,反常色散

12.9 中所示折射率曲线之差($n_L - n_R$)相似,也与 α 和 Δn 之间的关系[方程(12.3)]相一致,而且光学零点精确地产生在同一波长处,假如 ε_{max}不反映几个位置接近的电子跃迁重叠,其交点则非常地接近于紫外光谱的 ε_{max}。

与图 12.8 的平滑曲线对比,"反常"ORD 曲线呈现出最大值和最小值以及一个拐点(有时这些特征中的一个或多个可能会被隐藏)。这种反常被称之为 Cotton 效应(Cotton effect, CE)[14](一条简单的 ORD 曲线就是呈现单一 Cotton 效应的曲线)。图 12.10 显示的是符号发生变化的单一 CE 曲线,该图也简述了经常用于描述不必重新制作的曲线的术语。当旋光度先随波长的递减从正值向负值改变时,它被称为"正"的曲线;相反地,随着波长的递减旋光度从负值向正值改变,则称之为"负"的曲线[15]。曲线的摩尔振幅由方程(12.4)的关系给出:

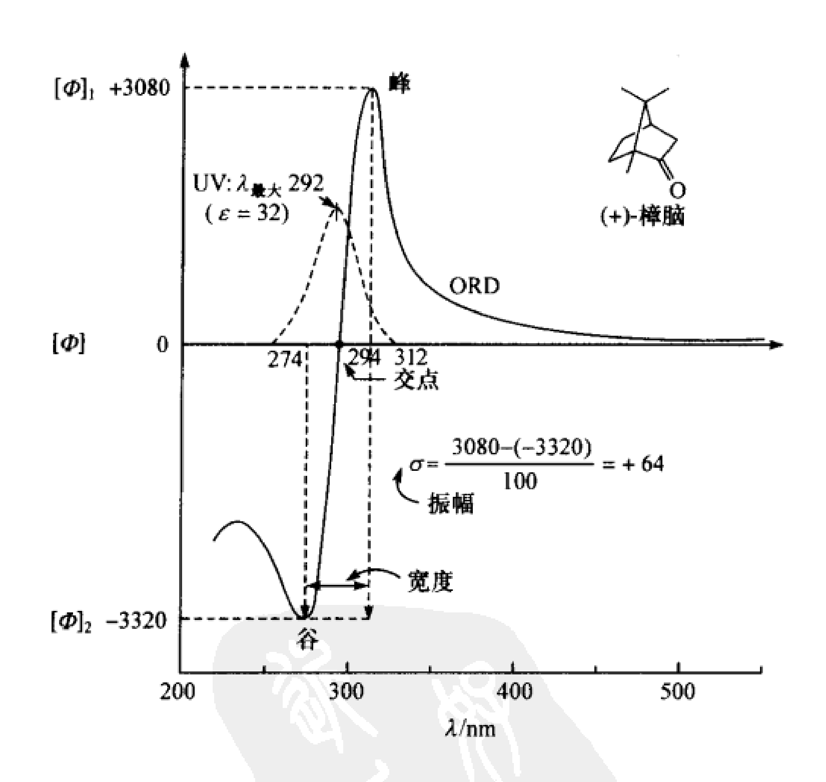


图 12.10　(—)呈现出一个正 Cotton 效应的(1R,4R)-(+)-樟脑的反常 ORD 曲线 ORD 曲线的命名规则;294nm 处的交点是"光学零点",[Φ]=0。樟脑的各向同性的紫外光谱(---)重叠于 ORD 曲线之上

[经 P. Crabbé 允许引用,*ORD and CD in Chemistry and Biochemistry*(化学及生物化学中的 ORD 和 CD),Academic Press, Orlando, FL, 1972,第 6 页]

$$a = \frac{|[\Phi]_1| + |[\Phi]_2|}{100} \quad (12.4)$$

式中：$|[\Phi]_1|$和$|[\Phi]_2|$分别是位于第一和第二个极值处(分别是“峰”和“谷”)摩尔旋光度的绝对值。两个极值戒波长的间隔被称为宽度；在 CE 发生的地方，宽度随波长强烈地变化。

CE 的波长和相应的紫外/可见光谱中电子跃迁的 λ_{max}相吻合(图 12.10)；也就是说，与 294nm 处的光学零点($[\Phi]=0$)十分接近，但并不与紫外光谱中的 λ_{max}(292nm)完全相同。紫外谱带的形状并不严格对称，ORD 曲线的形状也不是。两种曲线都受到位于短波长处跃迁的轻微影响。这种影响足以引起所举例证的差异。此外，$[\Phi]=0$ 无论在强度上还是波长上都不是准确地位于峰和谷的中点。

图 12.11(a)示出一条不太对称的呈现单一 Cotton 效应的 ORD 曲线，在此曲线中，当波长向紫外方向扫描时，遇到的第一个正 Cotton 效应的符号与$[\alpha]_D$ 的符号相反。图 12.11 表明在更短的波长处至少会找到另一个 CE。被观察到的 ORD 曲线的形状是所示 CE 和图 12.11(b)中所示“背景”曲线叠加的结果；因为相应的 CE 所在波长太短，以至于无法用实验方法显示，所以仅显示了负曲线(---)的平滑部分。

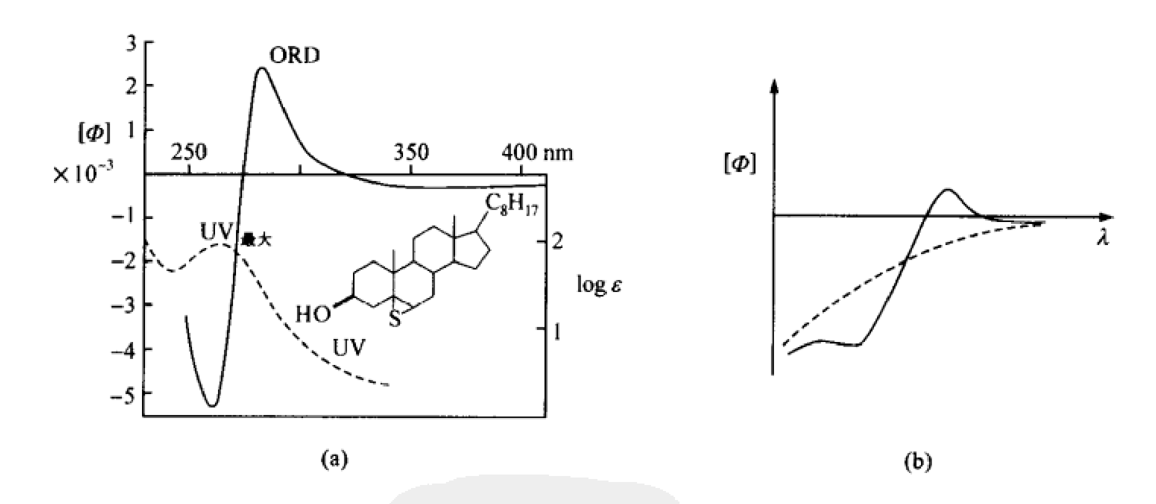


图 12.11　(a) 单一 Cotton 效应的 ORD 曲线：在可见区(UV $\lambda_{最大}=264$nm)内呈现正 Cotton 效应与负旋光度；(b) 一条 ORD 曲线的形状，它来源于靠近 264nm 处一个正的 CE(—)和位于更短波长处的一个负的(背景)CE(---)的重叠

[(a) C. Djerassi 授权引用，*Proc. Chem. Soc. London* **1964**, 315, Copyright © Royal Society of Chemistry, Science Park, Milton Road, Cambridge CB4 4WF, UK.；(b) 经 G. Snatzke 允许引用，*Chem. Unserer Zeit*. **1981**, *15*, 78]

ORD 曲线的符号，甚至在有其他的立体中心存在的情况下，反映了生色团或干扰生色团立体源中心的构型。图 12.8 阐述了一个非常有说服力的 ORD 优越于

旋光度测量的简单例子。CD也具有相似的优势(参阅下文)。图12.8中几乎成镜像的两条平滑ORD曲线是由两个非对映异构的甾醇产生的,它们的构型仅在醇的立体中心处不同。这两个立体异构体之间的构型关系只能从ORD曲线上推测,而从两个异构体在低于700 nm处所测得的相反符号的$[\alpha]_D$值中并不能可靠地捕捉到这种信息。ORD和CD皆可作为手性分子中立体中心的绝对构型的主要光谱探针,而且在互为补充的意义上,它们也可作为构象的探针。

12.3 圆二色性和各向异性吸收

除了手性物质对偏振光的各向异性折射(圆双折射)现象,在光谱的非透明区还可以观察到第二种手性光学现象,即圆二色性(CD)。圆二色现象反映了圆偏振光通过某个对映异构过量的手性样品时的各向异性吸收。它也是一种Cotton效应,其吸收带仅可能发生在各向同性的紫外或可见电子光谱区中(图12.12)。

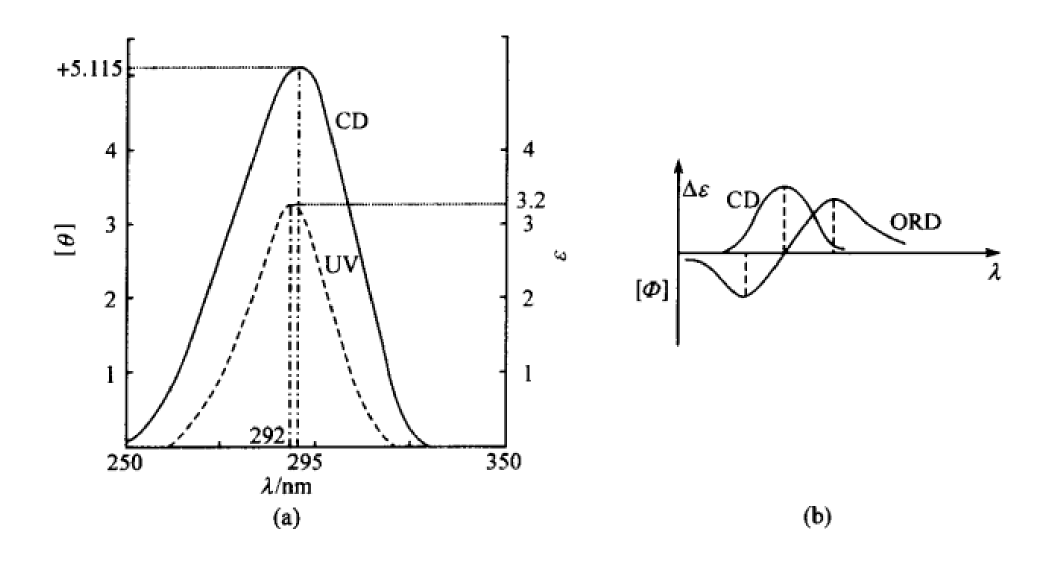


图12.12 (a) (1*R*,4*R*)-(+)-樟脑的紫外(电子吸收,electronic absorption, EA)和CD(正CE)光谱;(b) 描述单电子(孤立的)跃迁的正Cotton效应的CD和ORD光谱[(a) 经P. Crabbé允许引用,*ORD and CD in Chemistry and Biochemistry*(化学及生物化学中的ORD和CD),Academic Press, Orlando, FL, 1972,第6页;(b) 经G. Snatzke允许引用,*Chem. Unserer Zeit*. **1981**, *15*, 78]

这种吸收的本源何在?是与手性分子中手性异位生色团有关的电子(或振动)跃迁造成了左、右圆偏振光被有差别地吸收。只要样品中含有过量的某一个对映异构体,两圆偏振光束的强度在被激发的样品中就不再相等;此时吸光度$A_L \neq A_R$,这样$\Delta A = A_L - A_R$便成为圆二色性的度量。如果已知摩尔浓度,那么,因为$\Delta A = \Delta\varepsilon c\lambda$,其中$c$是浓度,单位为摩[尔]每升(mol/L),$\lambda$是样品池的长度,以厘

米(cm)表示，我们就可以写出 $\epsilon_L - \epsilon_R = \Delta\epsilon$，其中 ϵ_L 和 ϵ_R 分别是在吸收波长处左、右圆偏振光的摩尔吸收系数。

通常用 $\Delta\epsilon$ 的符号定义 CD 的符号[如图 12.12(a)，描述了一个正 CD 曲线]。在一个反常区域内 CD 曲线的符号和相应的 ORD 曲线的符号是相同的(Natanson 和 Bruhat 规则)[16]。如果在一个给定波长范围内仅有一种跃迁存在，那么就很容易理解这种符号的一致性[图 12.12(b)]。在给定波长处，ORD 和 CD 这两种现象反映了偏振光与相同的手性异位生色团之间的相互作用。

由于样品对左、右两圆偏振光的吸收率不等，$A_L \neq A_R$，$A = \lg(I_0/I)$(其中 I_0 是入射光强度，I 是透射光强度)，所以现在左、右两圆偏振光强度不再相等($I_L \neq I_R$)。当入射线性偏振光在吸收发生的区域中通过样品的时候，它就转化成为椭圆偏振光，也就是说，电场合矢量沿一个椭圆形路径移动。这一转化用图示方法表示在图 12.13 中。

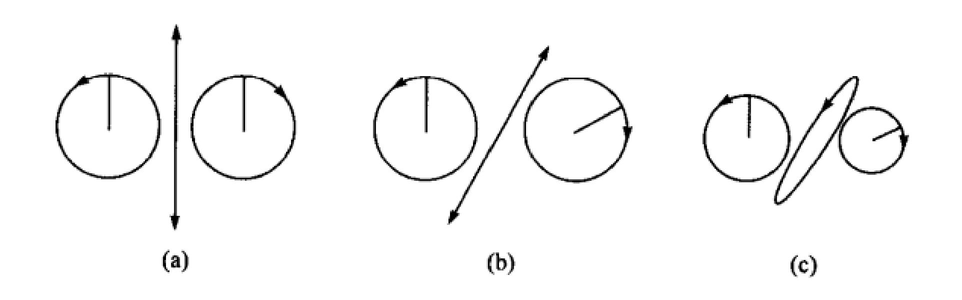


图 12.13　椭圆偏振光
(a) 等速传播不产生旋光；(b) 不等速传播产生旋光；
(c) 不等速和不等吸收产生旋光和椭圆偏振作用
[经 T. M. Lowry 允许引用，*Optical Rotatory Power*(旋光能力)，Dover，New York，1964，第 152 页]

图 12.14 中定义的椭圆偏振光是偏振光最普遍的形式；线性偏振和圆偏振是椭圆偏振的特殊情形。椭圆的离心率$[(a-b)/a]$对于线性偏振光($b=0$)为 1，对于圆偏振光($a=b$)为零。椭圆的主轴为旋光 α 角的起始位置，椭圆率 Ψ 被定义为 $\tan\Psi = b/a$，这里 b 和 a 分别为椭圆的短轴和长轴，该椭圆表现出椭圆偏振光的特征(图 12.14)。

用旋光度 α 的类推法，可以定义比椭圆率$[\Psi]$和摩尔椭圆率$[\theta]$[分别为方程(12.5)和方程(12.6)]：

$$[\Psi] = \frac{\Psi}{cl} \quad \text{以 } 10^{-1}(\text{deg}\cdot\text{cm}^2)/\text{g 为单位} \tag{12.5}$$

$$[\theta] = \frac{[\Psi]M}{100} \quad \text{以 } 10(\text{deg}\cdot\text{cm}^2)/\text{mol 为单位} \tag{12.6}$$

式中符号 c、λ 和 M 与它们在$[\alpha]$和$[\Phi]$的定义中有同样的意义(见 1.3 节)。

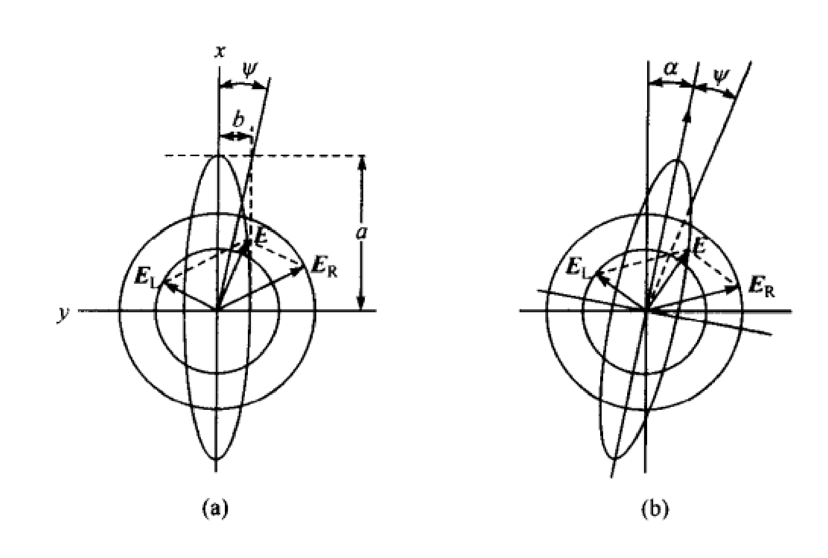


图 12.14 椭圆偏振光

(a) 在 $\alpha=0°$的区域;(b) 朝着光源观察的 α 为正值的区域。电场矢量 $\boldsymbol{E}_R>\boldsymbol{E}_L$,两者均小于 $\boldsymbol{E}_0$(入射圆偏振光);合矢量 $\boldsymbol{E}$ 沿一椭圆形路径运行。椭圆率角 Ψ 由几何结构:短轴 b/主轴 a 的弧切线给出,这里 $a=\boldsymbol{E}_R+\boldsymbol{E}_L$,$b=\boldsymbol{E}_R-\boldsymbol{E}_L$。根据定义,由于 $\Delta\epsilon=\epsilon_L-\epsilon_R$,如果 $\epsilon_L>\epsilon_R$,则 Ψ 为正。[选自 L. Velluz., M. Legrand 和 M. Grosjean, *Optical Circular Dichroism*(光学圆二色性), Verlag Chemie, Weinheim, 1965, 22~23 页]

经常发生椭圆率很小的情形,此时 $\tan\Psi\approx\Psi$,且 Ψ 与 ΔA 成正比[方程(12.7)和方程(12.8)]

$$\Psi = 32.982\Delta A = 32.982\Delta\epsilon c'l \tag{12.7}$$

$$[\theta] = 3298.2\Delta\epsilon \tag{12.8}$$

在方程(12.7)中,c'的单位是每升摩[尔](mol/L),λ'的单位是厘米(cm)。

椭圆率和摩尔椭圆率都依赖于测量条件。因此,温度、波长和样品浓度都应该特别注明。虽然直接测量椭圆率 Ψ(椭圆偏光法)是可能的,但在实践中很难实现。由于产生 cpl(参阅 12.2.1 节)的光弹性调制器的引入,尽管目前所有市售的 CD 光谱仪是以椭圆率作为刻度[见方程(12.7)],但测出的均是 ΔA。对 CD 设备的描述可参阅 Crabbé 和 Parker[17]、Lambert 等[18]和 Mason[19]的文献。

CD 的最大值与反常 ORD 交点的波长的一致性以及在一种给定样品中这两种现象在符号上的一致性表明,由 ORD 光谱计算 CD 曲线或许是可能的,反之亦然。事实上,通过运用 Kronig-Kramers 定理——吸收和折射之间的一般关系来进行这种计算[20~23]是可能的。

人们建议用方程(12.9)和方程(12.10)将 ORD 曲线的摩尔振幅 a(图 12.10)和 CD 曲线强度 $\Delta\epsilon$ 二者相关联[24],这些关系虽然较粗糙,但依然实用:

$$a = 40.28\Delta\epsilon \tag{12.9}$$

类似地,根据方程(12.8),ORD 的摩尔振幅 a 与 CD 光谱的摩尔椭圆率[θ]可以建

立下列关联(图 12.12)：

$$a = 0.0122[\theta] \tag{12.10}$$

这些方程都是从羰基的 n-π^* 跃迁推导而来；在其他生色团中[25]应谨慎使用。

ORD 和 CD 这两类测量方法看来似乎可以提供互补的信息，所以对两者具有同样的需求。在 1960 年第一台商品化 CD 光谱仪问世之前，从 1955 年起就容易获得商品化 ORD 设备。自 1960 年以来，两种测量方法时有报道，而且经常是基于对同一物质的测量。

圆二色性光谱本身更简单且容易被解释；关键在于 CD 仅在 EA 带(图 12.15)的附近是非零的。因此典型的 CD 谱比较清楚，并且谱带的分离较好，各向异性 CD 带与 EA 的比较比与 ORD 的比较来得更直接。在图 12.15 中，在 350 nm 和 600 nm 之间观察到的旋光(平滑曲线)，是由低于 250 nm 的 Cotton 效应而产生的背景或骨架效应。尽管在大约 290 nm 的 CE 的信号几乎被强骨架效应所掩盖，但这对 CD 则不成问题。因此，在可选择的测定方法中，CD 比 ORD 更受欢迎，与此一致的是商品化的 ORD 光谱仪已从市场上消失。如今在手性物质的研究中[26]，CD 已取代 ORD，成为主要的手性光学技术。

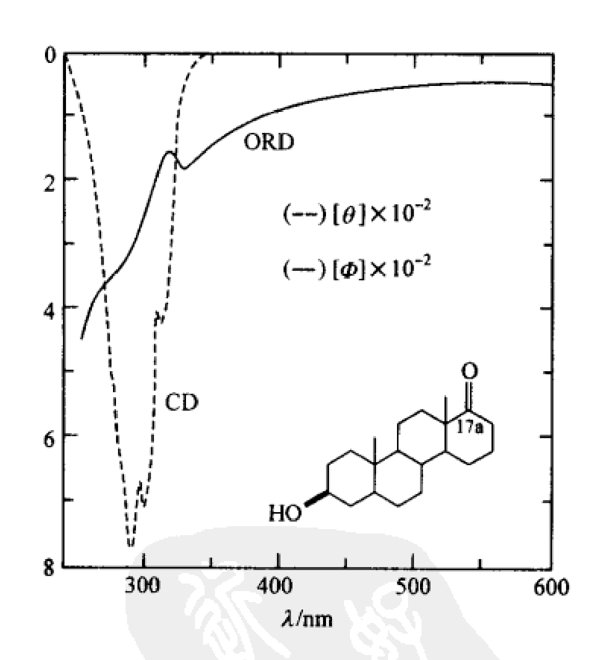


图 12.15　一个简单羟基酮的 CD 和 ORD 曲线

导致在 290 nm 附近出现 CE 的手性异位生色团是位于 17a 处的羰基。

CD 带的肩峰是由于振动精细结构所致

[经 P. Crabbé 和 A. C. Parker 允许引用，由 A. Weissberger 和 B. W. Rossiter 出版，*Physical Methods of Chemistry*, Past ⅢC, *Techniques of Chemistry*(化学的物理方法，第三部分 C，化学技术)，第一卷，209 页，版权 ©1972 John Wiley & Sons. Inc]

然而,由于光学活性物质的ORD可以在整个波长范围内观察到(图12.15),该技术可以提供市售CD光谱仪测定范围之外的有关CE信息。平滑ORD曲线,尤其是在$[\theta]=0$的区域内,能够揭示出如图12.8中阐述的发色团的构型。出于同样的原因,ORD也可能在低光学活性化合物[18]的手性光学性质的测量中,或是当ORD曲线的符号与如图12.11(a)中所示的$[\alpha]_D$符号相反时很有用处。

根据在远离CE的某个特定波长处测得的旋光度进行比较而得到的构型归属可能是不可信的,因为不可能知道旋光色散(ORD)曲线是否在更低波长处改变符号。例如,α-(碘代苯氧基)丙酸的间位和对位异构体的$[\alpha]_D$都是正值,而其邻位异构体为负值。(−)-邻位-异构体与(+)-间位-和(+)-对位-异构体的构型其实是一样的,因为三条ORD曲线的符号和形状都是相似的[(−)-邻位-异构体的ORD曲线在低于350 nm处穿过零旋光轴][27]。

12.4　旋光色散和圆二色性的应用

12.4.1　构型与构象的确定:理论

CD和ORD的主要应用是构型或构象的确定[28,29]。从原则上讲,光学活性原理应该允许我们以从头计算法计算来自于构造的CE大小和信号、立体中心的相对和绝对构型以及给定化合物的构象。然而实际上,我们还不能用前面提到的从头计算法来计算除小分子之外的任何化合物。

下面的定性处理是想要恰如其分地说明,一个特殊跃迁的CE符号如何与产生CD光谱的分子的绝对构型相关联。在此背景下,被称之为分区和螺旋性规则的经验或半经验的推论或许会被合理化并加以运用。通过对含有同一官能团的同系物和类似物的CD谱的考察,分区规则可被广泛运用于构型确定。

典型的反常ORD和电子CD出现在通常与手性分子或非手性分子的原子、基团或与该分子的某一部分(例如,C═O、—CH═CH—C═O、C_6H_5)有关的各向同性辐射激发电子的同一谱区。当使用偏振辐射时,在同样谱区内相似的激发导致左、右圆偏振光强度不同的吸收。由于各向同性和各向异性吸收之间的关系(参阅12.3节),手性光学效应的理论处理很少涉及被观察到的CE处波长的预测。

一般说来,如果人们想从手性光谱图(CD或ORD)推断出三个结构元素(构造、构型、构象)中的一个,那么其他两个必须是已知的。如果人们想预测ORD或CD,则三个结构元素必须是已知的。因此,作为一条规则,对于具有扭转自由度的手性分子,从手性光学数据中同时推导出有关构型和构象的信息是不可能的。在这个关系中,八区律(参阅下文)被称为“单向规则”,也就是说,通过一个已知构型来预测CE符号是可能的;反过来,没有进一步的结构信息通过CE来确定构型则是不可能的[30]。

让我们暂时离开本题来回忆一下电磁辐射的要求。电磁辐射是否被物质各向同性或是各向异性地吸收，要求：① 入射光子的能量 $h\nu$ 必须与相关的基态和激发态轨道间的能差 ΔE 相一致；② (电子的)激发必须与电荷迁移相关，从而产生一个瞬时电偶极子，它通常被称为电跃迁矩 μ。关于振动光谱有相似的说法。电跃迁偶极矩与 UV 光谱吸收带的面积有关，见方程(12.11)：

$$D = \mu^2 = 9.188 \times 10^{-39}\int(\varepsilon/\lambda)\mathrm{d}\lambda \tag{12.11}$$

式中：D 被称为偶极强度。实际上，如果谱带呈高斯型[方程(12.12)]，谱带下面的积分面积可能通过测量 $\varepsilon_{最大}$、$\lambda_{最大}$和 $\Delta\lambda$(在 $\varepsilon_{最大}/2$ 处谱带的宽度，即半宽度)而近似求得

$$\varepsilon_{最大}\Delta\lambda/\lambda_{最大} \approx \int(\varepsilon/\lambda)\mathrm{d}\lambda \tag{12.12}$$

因此一个可测量的“物质性质”(吸收强度)就与理论上可计算的“分子性质”即跃迁矩联系起来了。

关于 μ 的精确计算已超出了本书的范围，其大小和方向可能通过定性分子轨道法(MO)或用 Snatzke 描述的“秘方”[6,31,32]估计出来。圆二色性不仅要求在电子跃迁过程中电荷发生转移，而且还要求电荷旋转；也就是说，被激发的电子一定要沿着一个螺旋路径被强制性地旋转或被激发。

12.4.2　生色团的分类

按照 Moscowitz[22]基于对称性思考(第 4 章和第 5 章)[6,19,33]提出的观点，用于 CD 测定方法的生色团被自然地分为两大类。

(1) 对称的、本身非手性的生色团，如羰基和羧基官能团，常见的 C═C 双键(烯类)，以及亚砜生色团。在不考虑取代基时，这些官能团至少含有一个镜面。在“手性微扰”的电子激发过程中，本身含有非手性(对称的)生色团的手性分子由于该生色团被“手性微扰”而呈现 CE。这些微扰是由于生色团邻位的取代基或分子骨架本身的作用而引起。

在前面的论述中我们已经有意识地使用了人们在文献中见到的对这些官能团的许多描述语言。然而，正如已经指出的，由于在一个手性分子中所有的点都处于局部手性环境中，所以手性分子中存在固有的非手性部分的概念只是假想的。那么所提出的关于生色团的两种分类似乎是无效的，但事实上，这种分类是具有实验基础的(参阅下文)，而且也可能是为了方便起见而被保留了下来。

(2) 生色团本身就是手性的。这类生色团包括：整个分子作为单个生色团的化合物，例如螺烯；其他还有二硫化物、联苯类、烯酮、环 1,3-环双烯(如第 11 章)以及张力(扭曲)的烯类(对于后者，参阅 9.1.4 节)等。在所有这些例子中，手性包含在生色团中。固有手性生色团的旋转强度 R 将趋于非常大(表 12.2)。

表 12.2　电子跃迁强弱[1)]

	波长 λ/nm	UV ε	CD Δε	g 数[2)] $g=\frac{\Delta\epsilon}{\epsilon}(\times 10^3)$	跃迁
3-甲基环己酮	298	16	+0.48	30	n-π^*
	185	1200	+1.0	0.8	n-$\sigma^*(3s)$
(−)-β-蒎烯	200	1.08×10^4	−17.1	2	π_x-π_x^*
	181	0.9×10^4	+17.0	2	π_x-π_y^*
(+)-六螺苯	325	2.8×10^4	+196	7.0	π-π^*[3)]
(图 6.6,3)	244	4.8×10^4	−216	7.7	π-π^*[3)]
(+) (NH_2, NH_2)	247	7×10^4	−245	3	π-π^*
	231	6×10^4	+135	2	偶合

1) 在选择的手性分子中各向同性(UV)和各向异性(CD)的电子跃迁大小的比较。经 S. F. Mason 授权引用, *Molecular Optical Activity and the Chiral Discriminations*(分子光学活性和手性识别), Cambridge University Press, Cambridge, UK, 1982, 49 页。$(+)_{589}$-六螺苯(在 $CHCl_3$ 中)的数据取自 M. S. Newman, R. S. Darlak 和 L. Tsai, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 6191, $\Delta\epsilon=[\theta]/3300$。

2) 圆二色吸收与各向同性吸收的无因次率,以前称为各向异性或不对称因子[34]。

3) 六螺苯的跃迁均被假定为是 π-π^* 型[81]。

当以上任何一类生色团中的两个或更多个(完全一样或不一样的)在物理性质上很相近(具有非常大的 μ 值,相应的 ϵ 具有 10^3 数量级),但其轨道仍然不发生重叠时,可以观察到第三类 CE。对于仅有两个这种生色团的典型例子,可以观察到两个具有相反符号的 CD 谱带。此现象被称为激子手性或激子裂分。从这种 CD 谱中推测出的绝对构型尤其明了(参阅 12.4.4 节)[8]。

根据对称性和群论原理也可以将固有手性生色团的跃迁分类。对特征表的分析考察可以使我们确认那些具有一定旋转强度的允许电子跃迁[35],特定(不可约)表示的点群。

前面的分类,虽然是基于对称性的思考,但与观察到的电子跃迁强度直接有关。固有非手性跃迁一般很弱;它们的"旋转强度"较低;固有手性跃迁一般具有高的旋转强度,也就是产生强的 CE。已经表明高光学活性,如摩尔振幅 a 为 10^5 数量级的 ORD,提供了在分子中存在固有手性生色团的强有力证据[4]。显示激子裂

分的圆二色谱具有三种跃迁类型中最高的振幅。

至此应该明确的是,旋转强度和更易被测量观察到的有特点的跃迁的 ORD 和 CD 值(振幅 a、$\Delta\varepsilon$ 和摩尔椭圆率$[\theta]$)具有做判断的价值。因此,比较某些特殊化合物(表 12.2)的 CD 谱带的测量值大小将很有启发性。表 12.2 清楚地表明,在固有非手性生色团(酮 C═O 基团)和包含了螺苯整个骨架的固有手性生色团之间,在 CD 强度($\Delta\varepsilon$)上,存在 10^2 数量级的显著递增。由联萘二胺表现出的 CD 偶合归因于激子裂分。

表 12.2 同时也表明,所有的各向同性跃迁都很强而且是允许的,但 3-甲基环己酮的 n-π^* 羰基带跃迁除外,其 $\boldsymbol{\mu}$ 肯定接近于零。其他所有跃迁都被认为是电偶极矩允许的。对于能引起 CD 的生色团,$\boldsymbol{\mu}$ 的大小是相当重要的。

连二硫(—S—S—)生色团在 300 nm 和 250 nm 附近有吸收带。基于 X 射线衍射数据和理论上的考虑,人们早就了解到,当没有几何上的限制时,连二硫结构单元[扭转能垒 5~15 kcal/mol(21~63 kJ/mol)]优先采用一个 $\omega\approx90°$ 的扭转构象。Beychok[36]指出,能够从含有连二硫生色团的手性化合物的 CD 谱中获取有用的立体化学信息,但并未获得 CD 谱与—S—S—片段"螺旋方向"有关的证据。这样的数据很快就由 Carmack 和 Neubert[37]提供,他们研究了化合物 **2** 的 CD 谱(图 12.16)。基于双硫杂环趋向于采用椅式构象的假设,由(S,S)-反式-1,2-环己烷二羧酸 **B** 制备的化合物 **2** 的绝对构型将如 **A** 中所示的 S,S 构型。在 **A** 中,连二硫采取 M 构型(沿—S—S—键观察时为左手螺旋 **C**);—S—S—另一种 P 构型则涉及在六元环中的一个扭-船式构象。

H S S H **2** ≡ S S H H **A** ← H CO_2H HO_2C H **B**

C S ω M 构型

图 12.16　(9S,10S)-(－)-反式-2,3-二硫萘烷的构象

化合物 **2** 位于 290 nm 处的最长波处的吸收带与具有 n-σ^* 特征的 CD 带有关。人们发现负 CD 带($[\theta]$ − 16,700)相应于连二硫的 M 构型。发现在 240 nm 处(CD 带在 241 nm 处)的第二个吸收带具有相反的符号,也就是说,连二硫的 M 构型在 240 nm 处另有一个正的 CD 带。这些发现被并入一个经验性的连二硫螺旋规则[35,38]。把—S—S— 作为固有手性生色团处理的理论计算已经表明,这个

螺旋规则仅适用于二面角 $\omega<90°$ 时的情况。当 $\omega=0°$ 时，CE 消失；当 $\omega>90°$ 时，符号变化[39]。

12.4.3 分区和螺旋规则

12.4.3.1 简介

将绝对立体化学(构象或构型)与手性光学性质特别是与 CD 光谱，尤其是和独立的 CE 的符号相关联的半经验规则可分为两类：分区规则和螺旋性(或手性)规则。前一类仅适合固有非手性生色团；后者则可运用于固有手性生色团[9,40]。

当手性异位原子或官能团存在(甚至在几乎对称的分子中)时，这些基团能够充分地微扰对称生色团的电子跃迁，从而产生手性光学活性。“分区规则”这个命名来源于用节点、对称平面或节点平面对环绕对称生色团的 3D 空间进行划分。事实上，一些作者使用“对称规则”这一术语来强调这种联系[41]。所设计的这些规则可根据微扰官能团所处的围绕生色团的不同分区，估计它们对 CE 符号的贡献。为了理解如何运用这些规则，有必要简短回顾一下光学活性理论的历史，因为它证明了对称规则与(人们也许会说，为了一致而构想出的)几个已经提出的或发展了数年[19,35]的旋转强度产生的“机理”有关。

已有大量分区规则被用来描述固有非手性生色团，尤其是羰基和 C═C(烯烃)。广泛的回顾和这些方面的总结由 Crabbé[42]、Legrand 和 Rougier[38]、Snatzke 和 Snatzke[43]，以及 Kirk[44]给出。在本节中比较详细地考察了这些规则。

对含固有手性生色团化合物的圆二色性也已经给出了经验性规则(螺旋性规则)，该规则将 CE 的符号与分子部分螺旋性的方向相关联。与其他化合物相比，螺烯、烯酮和肽的 Cotton 效应很大，这是磁跃迁偶极矩和电跃迁偶极矩同时存在的特征。CE 符号的一级预测，直接从理论对 CE 的符号甚至它的大小作出一级测定，对固有手性生色团比对固有非手性生色团要更容易实施。

12.4.3.2 饱和酮类：八区律

大约在 1954 年，当仪器制造业的发展允许制造第一台易用的接近紫外区(至 300 nm)的光谱旋光仪时，在 Wayne 州立大学的 Djerassi 实验室中就开始了对手性酮类手性光学活性的研究。该实验研究幸运地与对构象效应的深入理解相一致，该效应源于 Barton[45]开创性的文献报道。最初的 ORD 测定是对固定于一种构象的(anancomeric，参阅 400 页)甾族酮化合物进行的[46,47]。当时全面研究了整个甾类化合物，提供了大量充分表征的化合物样品做研究。而且，有目的地选择刚性的甾类骨架以减少构象的不确定性。除了更为明显的结构效应，如羰基的位置外，还可以用来迅速地评估大量取代基的构型、构象效应对羰基生色团 CE 的影响。

由于羰基生色团在有机化学领域中普遍存在，因而它被选作“测试实

例"[20,48]。就两个因素而言,羰基基团的使用得益于灵感的"幸运一击":它的紫外吸收波长(n-π^*跃迁)落在一个很容易接近的谱区($\lambda_{最大}$,大约 300 nm),它的紫外吸收谱带是如此地远离下一个能量更高的吸收带(大约 190 nm),以至于不会使两者重叠,也不会对正在研究的谱带特性造成混淆[49];再者,弱的 n-π^* 跃迁避免了恰好通过吸收带测量旋光度的实验困难。该旋光度测量是必要的,因为这些研究和一些早期研究之间关键的不同处之一就是对 CE 波长、谱带形状和符号的强调。

根据 Djerassi 学院的 ORD 研究结果而建立的第一个规则是直立卤代酮规则[20,50]。正如红外和紫外光谱测量对在六元环中卤素取代的构象很敏感一样(参阅 11.4.4 节),ORD 参数对 CE 强度和波长也很敏感[20]。基于在甾体酮上进行的测量,可以观察到在羰基两侧的平伏 α-卤素(或乙酰氧)取代基对 ORD 参数有很小的影响;处于大约 300 nm 处的 CE 符号在这些例子中相对于未取代酮是没有改变的。然而,除引起红移外,还有:①引起 CE 的振幅增加;②与连有卤素原子相应的立体源原子的构型可能使 CE 符号翻转;这个发现后来被扩展到包括 SR、SO_2R、NR_2 和其他取代基[51]。CE 的符号依赖于羰基附近卤代酮的构造、构象和构型。前面因素的任意两个和 CE 符号的知识足以揭示第三者。

为了预测 CE 的符号,建议沿着 O═C 键以环与羰基位于椅"头"的方向(图 12.17)观察相对应的直立取代基。如果直立 α-卤素原子在观察者的右边,那么就会发现一个正的 CE;相反,如果直立卤素原子在左边,就获得一个负 CE。直立氟取代基已经表明与其他卤素有相反的效应:图 12.17 中 S 对映体(X = F)将显示一个负的 CE。

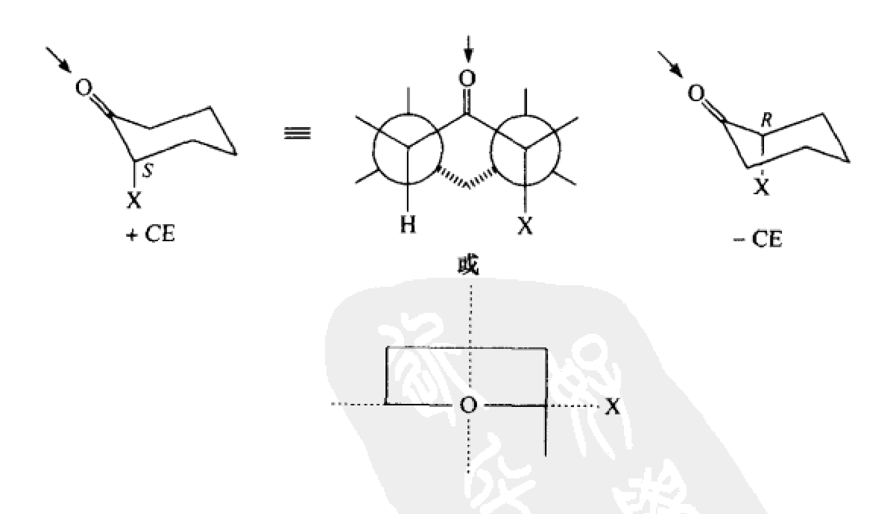


图 12.17　直立卤代酮规则

这一规则的运用包括:① 构型的确定,例如,假设其他两个因素,构造和构象是已知的或能被确定,通过将 CE 符号和已独立地确定了构型的类似化合物关联来确定构型;② 化合物构造的确定。在图 12.18 **B** 中描述了 11-溴代酮构型的确

定;对于 1-萘烷系列化合物中构型确定的实例,见 Djerassi 和 Staunton[52] 及 Eliel[53]。通过手性酮的非外消旋样品的卤代[图 12.18,**A**;它隐喻了卤素的直立定向,正如由 UV 和(或)IR 独立证实的一样],由 CE 的符号来确定卤素的位置,从而阐明了②的应用。

HO_2C　HO_2C　C_8H_{17}　5　7　H　O

Br　Br
−CE　+CE

A

Br　11　O　CO_2CH_3　AcO　H

11-α-Br (平伏的): +CE (如在母核酮上)
11-β-Br (直立的): −CE

B

图 12.18　直立卤代酮规则的应用

(**A**) 卤素取代基的位置。溴衍生物显示一个负 CE,因此取代发生在 C(5)上;
(**B**) 11-溴-12-甾酮中 11-溴取代基的绝对构型的确定(参考文献[20], 123 页)

该规则也可以证明作为溶剂极性函数的构象易变性。当对(*R*)-(+)-3-甲基环己酮进行氯化时,被分离出来的结晶 2-氯-5-甲基的衍生物在辛烷中呈现出一个负的 CE。由于已经分别确定了产物的构造和卤素的直立位置,负的 CE 只能与反式立体化学有关(图 12.19,**A** 和 **B**)。然而,在甲醇中却观察到一个正的 CE,后一发现被解释为当存在极性更强的溶剂时,构象平衡就更有利于向更高偶极的双平伏构象异构体方向移动。据推测,这是由于处在高介电性溶剂中,减小了处于双平伏键的羰基和氯偶极子之间的斥力(图 12.19,**C**)(参阅第 11 章)[54]。

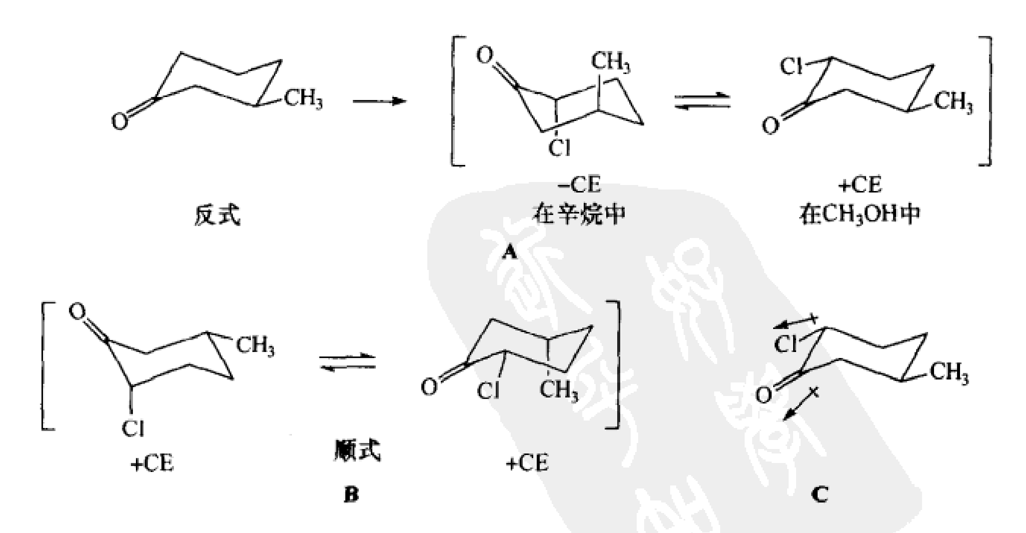


图 12.19　2-氯-5-甲基环己酮中的构象易变性

(**A**) 反式异构体;(**B**) 用于对比的顺式异构体的构象平衡;(**C**) 反式异构体中的偶极子排斥

直立卤代酮规则也可运用于船式构象的环已酮中。在 2-溴-2-甲基胆甾烷-3-酮(图 12.20)的两个构造上相关的异构体中,2β-溴-2α-甲基异构体 **A** 呈现出预料中的很强的正 CE;2α-溴-2α-甲基非对映体(光谱上显示它的卤素以直立定向)出乎预料地呈现出负 CE。可以假定在后一异构体中环 A 处于船式构象(图 12.20,**B**)[55]来解释这些结果。椅式构象 **B′** 的离域化则归因于非优势直立 1,3-二甲基的相互作用以及与羰基相邻的 Br 的非优势平伏取向。

图 12.20　手性光学数据证明的船式构象
在 **A** 中,为便于与图 12.17 比较,甾体 A 环倒置

上面所讨论的直立卤代酮规则出于两个原因而进行了相当详细的说明:①结果的明确性很出色地阐述了手性光学技术的能力;②建立在此规则上的数据很迅速地导致了第一个分区规则,即八区律的延伸。

八区律是一个将在大约 300 nm 处测量的饱和环酮中羰基生色团的 CE 符号与生色团附近的手性中心的构型相关联的经验规则[56]。它最普遍的应用是从 CE 的信息推断构型或构象[26,44,49]。

尽管是经验性的,八区律却是坚实地建立在对 n-π^* 跃迁理论研究的基础之上,该跃迁就是造成前面所提到的在手性酮类中观察到的 CE 的原因。于是,这种跃迁的对称性性质提供了一个结构,围绕着此结构在对称生色团附近和一些远离它的立体中心处的影响可以被评估。如图 12.21 所示,右侧是绘制的一组笛卡儿坐标,C═O 键的中点即是原点,z 轴穿过羰基,并与其共线。羰基被 xz 平面和 yz 平面平分,而这两个平面是涉及电子跃迁的分子轨道的节面和对称面。xy 平面(在特征和位置上)仅仅是与 π^* 真实轨道相关(或是由 π^* 真实轨道决定)的一个近似节面。与羰基碳原子相连的取代基位于远离观察者的 yz 平面。

该坐标体系将羰基周围的空间分成八部分或八个区。该规则最重要的前提是:处于羰基附近无论何处的原子[假设在点 $P(x,y,z)$处]都可以对 n-π^* CE 符

号做出贡献，并根据它的位置，最终决定其符号。这个符号是由它的坐标 xyz 的简单乘积确定的。例如，一个位于相当于后区右下区域，其坐标是 $-x$、$+y$、$-z$ 的原子的贡献在左手坐标系(参阅下文的讨论)是正的，因此，预测有一个正的 CE。同样的位于后区镜像左下区域的原子将产生一个负 CE。

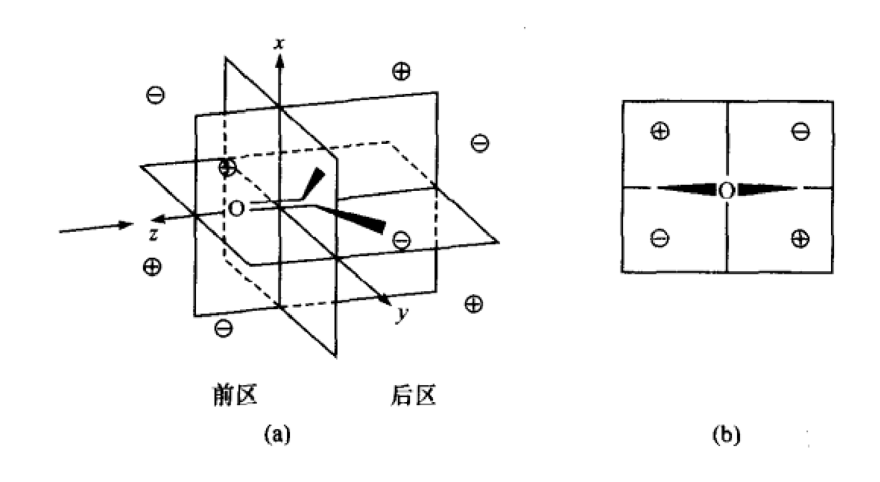


图 12.21　饱和酮的八区律

(a) 在左手笛卡儿坐标系中各部分的符号；(b) 后($-z$ 半球)区的投影

[经 G. Snatzke 允许引用，*Chem. Unserer Zeit*. **1982**, *16*, 160]

学习八区律符号有用的记忆法是上、前、右区为正。因为分区的符号轮流在各个方向变化，因此所有剩下各区的符号很容易从"UPFRont"(upper, positive, front, right，即上、正、前、右)的符号推断出来。

八区律被第一个运用于它的几何结构(键长和键角)为人们所熟悉的环己酮中，而且它的构象被甾体类化合物中的稠合所固定。环己烷骨架被放置在如图 12.22(a)所示的坐标中，其中 α 和 α′碳原子在 yz 平面，剩下的碳原子则伸向平面上方。

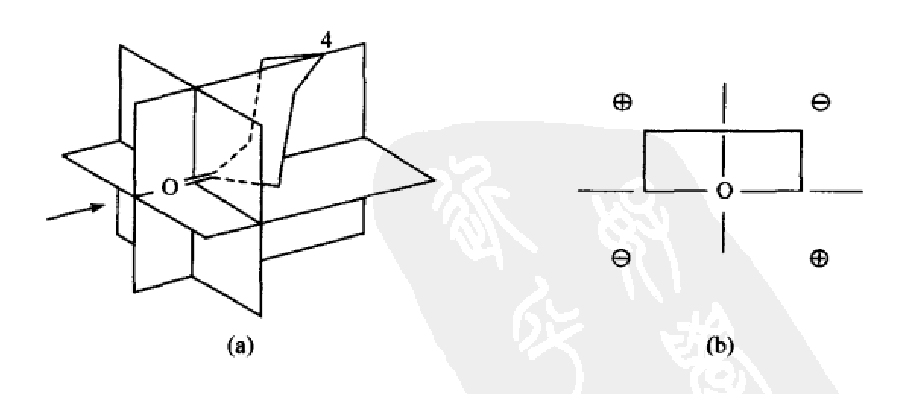


图 12.22　(a) 在八区图中环己酮环(椅式)的立体投影；

(b) 环己酮键的投影，用后八区符号面向羰基氧的观察

[经 G. Snatzke 允许引用，*Angew. Chem. Int. Ed. Engl*. **1968**, **7**, 14]

C-4 位于 xz 平面。因为,作为一级近似,位于或靠近节面的取代基对 CE 没有贡献(事实上,处于对称面上的含甲基的手性金刚酮的确呈现出微弱的 CE[57]),我们看到只有与 C(2)、C(3)、C(5) 和(或)C(6) 相连的基团能够有如此的贡献。而且,由于在 C(2)和 C(6) 上的平伏取代基位于 yz 平面,如果有的话,它们也只对 CE 产生很小的影响。发生在超过一个环上的贡献是加和的,有时可以对这种贡献做一个半定量的估测(参阅下文)。顺便说一下,直立卤代酮规则显然仅仅是八区律的特殊情况(将图 12.17 与图 12.21 和图 12.22 对比)。

碳原子、除氟以外的卤素原子以及硫原子都会如上所预测的那样做出贡献。然而,卤素(再次除了氟)支配着 CE,完全地高于烷基的贡献,这是由于它们具有更高的原子折射率[58]。在这种关联中,人们会注意到氟是所有卤素中原子折射率最低的:它的折射率甚至小于氢。含 N 和 O 的基团可能呈现出八区律或反八区律(反转)的特性,如—$N(CH_3)_3^+$ 基团就呈现出反八区特性。

如果取代基对 CD 或 ORD 强度贡献的符号与取代基被定位在笛卡儿坐标时的八区律给出的符号相同,那么由这一特殊取代基而引起的效应被称为 consignate(更确切地是区域 consignate)。CD 或 ORD 贡献的符号与区域符号之间相反的关系被命名为 dissignate (或反八区律),例如,氟所做的贡献与其他的卤素是相反的[59]。自然地,consignate 或 dissignate 的特性完全依赖于坐标符号的选择,即依赖于传统采用的坐标体系(参阅上文)。

氢的贡献通常被忽略。这个贡献由出现在相反符号区域的氢原子产生的效应抵消。另外,H 的原子折射率小,因而它固有的贡献很小。最近的研究表明,在一些情况中,尤其是 C_α-H 对八区-dissignate 做出主要贡献[60]。

氘作为酮取代基的效应也已被研究[61~64]。氘做出重要的 dissignate 贡献,使得氘取代的酮的构型可能被确定。已确认:构象易变体系[如,(*R*)-(2-$^2H_1$)-和(*S*)-(3-$^2H_1$)-环己酮] 中由构象的跃迁引起的旋光强度具有加合性。这些结果要求假设这些酮的直立和平伏构象以几乎相等的量存在;平衡中的空间同位素效应低于实验误差范围(也可参阅第 11 章)[63]。

已知化合物 (+)-3-甲基环己酮呈现正的 CE。一些化合物的直立和平伏两种构象的八区律投影以及相应的 C(3)构象示于图 12.23。C(3)和 C(5)对 CE 做出相等但相反的贡献,只有甲基的正贡献不能被负的贡献抵消。从例证中明显地看出,如果得到的是 *R* 构型(正如实际上已知的),根据八区律预测,平伏键构象是优势的。根据旋光强度具有加合性的论点排除了在构象平衡中以扭椅构象为主这一可能性[65];相反,如果优势构象(平伏)已经被独立地确定(如用 NMR,参阅第 11 章),其构型将被推断为 *R* 型(图 12.23)。

在构象易变性减少的化合物,如 2-甲基-环戊酮中,运用八区律足以揭示其绝对构型。化合物(−)-2-甲基环戊酮呈现一个相当负的 CE,$[\theta]_{306}-4786°$(二噁烷);因

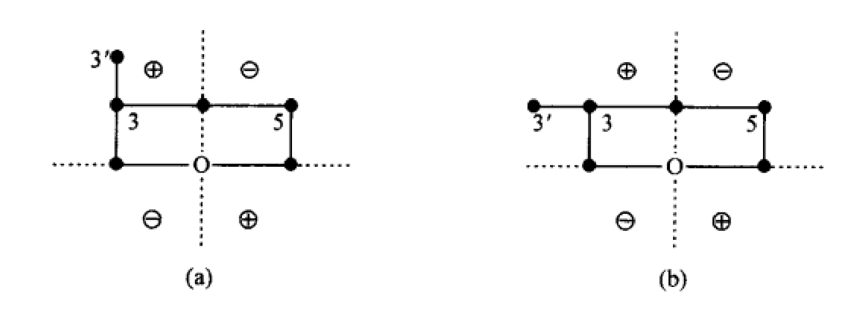


图 12.23 (+)-3-甲基-环己酮(后区)的八区律投影

(a) 直立构象(*S* 构象)投影;(b) 平伏键构象(*R* 构型)投影

[经由 E. Charney 允许引用, *The Molecular Basis of Optical Activity. Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism*(光学活性的分子基础,旋光色散与圆二色性),176 页.
版权 © 1979 John Wiley & Sons. Inc]

此甲基取代基一定投影在后区的左下区域[类似于图 12.22(b)的投影],构型确定为 $2R$[66]。该 CE 的另一种解释认为:并不是甲基的贡献导致了相对大的 CE,而是由相对刚性的扭式环戊酮骨架的螺旋性所致。在这种构象中甲基处于准平伏位置[44]。

对于示于图 12.24 中三个甾体类酮的八区律投影以及有关手性光学的数据阐

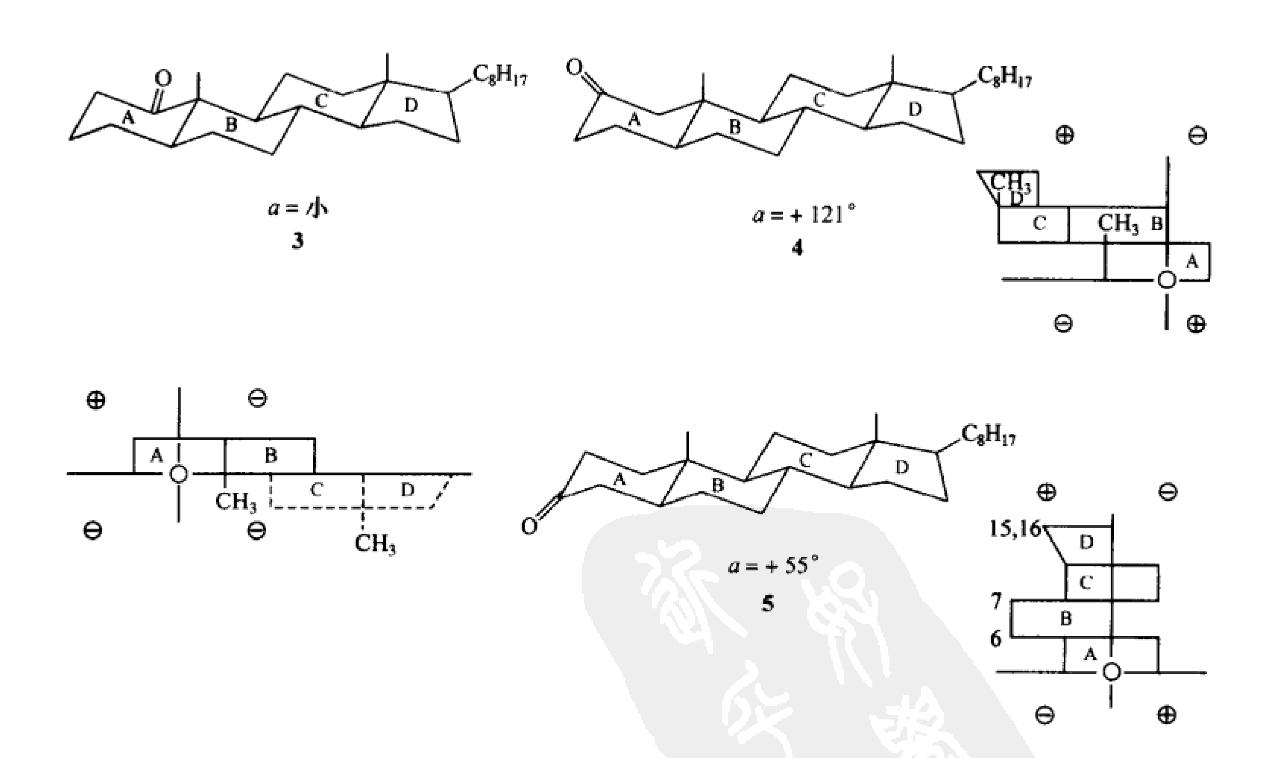


图 12.24 CE 大小的半定量估计

异构体 1-、2-、3-胆甾酮(分别为 **3**~**5**)的八区律投影及实验观察的 CE 大小(分别参见图 12.25 和 12.26)。短线画出的投影是在前八区的投影。轮廓在八区的前面

[经 G. Snatzke 允许引用, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, 7, 14]

明,CE 大小的半定量估测常常是可能的:给定区域中碳原子、官能团和(或)环的数量越多,就越不会被符号相反区域中的相似贡献所抵消,CE 值就越大。被观察到的 5α-胆甾-2-酮 **4** 的正 CE 明显要比被观察到的 5α-胆甾-3-酮 **5**(图 12.24)的正 CE 大,甚至从投影中可以预测到:在后者中,只有在后区左上方的亚甲基 C(6)和 C(7)原子对 CE 才有重大贡献。位于 xz 平面上的角甲基,其贡献如 C(17)侧链上的许多碳原子一样。化合物 **5** 中无论是这些还是远端的 C(15)和 C(16)对 CE 都没做出明显的贡献,化合物 **5** 的 CE 小于化合物 **4** 的一半。

5α-1-酮-胆甾烷 **3** 呈现出负 CE,通过 CD 谱(图 12.26)比采用 ORD 谱(图 12.25)更容易揭示这一现象。位于短波处的 CE 引起的强旋光背景使得 ORD 谱更难以解释,而这种旋光背景在 CD 谱中则不明显。负的 CE 可能是由于主要来自前区未抵消的贡献以及后区的较小贡献;在图 12.24 中用虚线表示前区。

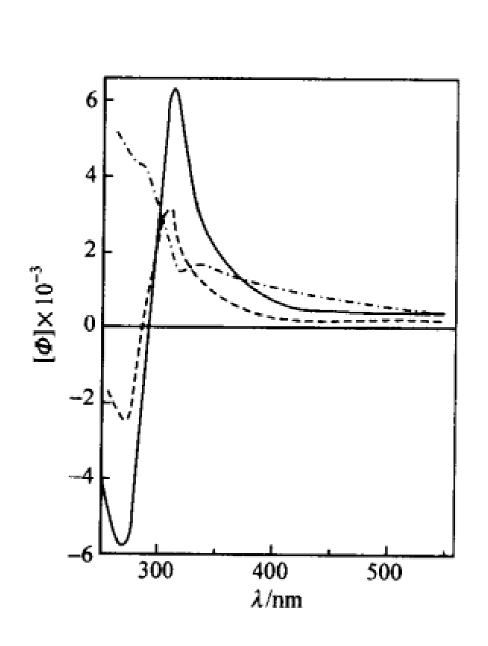


图 12.25　5α-1-胆甾-酮 **3** (---)、-2-酮 **4** (——)和-3-酮 **5**(----)的 ORD 谱(甲醇溶液)
[摘自 C. Djerassi, *Optical Rotatory Dispersion*(旋光色散),McGraw-Hill, New York, 1960. 42 页]

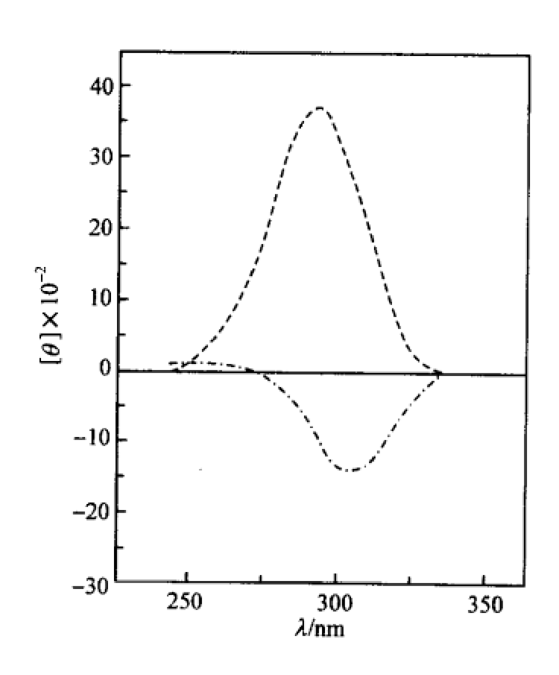


图 12.26　5α-胆甾-1-酮 **3**(- ··)和-3-酮 **5**(----)的 CD 谱(甲醇溶液)
[经 C. Djerassi, R. Records, E. Bunnenberg, K. Mislow 和 A. Moscowitz 同意引用, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 4552. 版权 © 1962 American Chemical Society]

图 12.27 描述了经验性确定的对 CE 大小数值上的贡献或增量($\delta\Delta\varepsilon$)[67]。然而,需要注意量级。这样的贡献可能仅在很窄的定义结构区域中才是正确的。对于在萘烷酮体系中的应用,可参考 Kirk 和 Klyne[68];对于总结可参阅 Kirk[44]。

许多理论性的研究确立了八区律的范围。由 Bouman 和 Lightner[69]做出的一项在这方面的理论研究揭示了八区律的第三个节面的弯曲几何图形(图 12.28)。

	$\delta\Delta\varepsilon$
环 B	+ 1.3
环 C	− 0.15
环 D	+ 0.35
β-CH_3	+ 0.5
(计算值)	+ 2.0
实验值	+ 1.78

图 12.27 对 CE 大小在数值上的贡献[67]
在这个计算中,D 环被当作六元环来处理

在这个模型中,表面 B 代替了原始的八区律中的平面 A。正如早先指出的(参阅上文),A(x,y)平面是三个描绘不是由羰基基态确定的区域表面的唯一一个平面。符号变化的计算区域已经说明了许多早期被特征化为 dissignate 的结果[70,71]。显然从前面所述可知,八区律早期的“例外”是后来小的修改的结果。

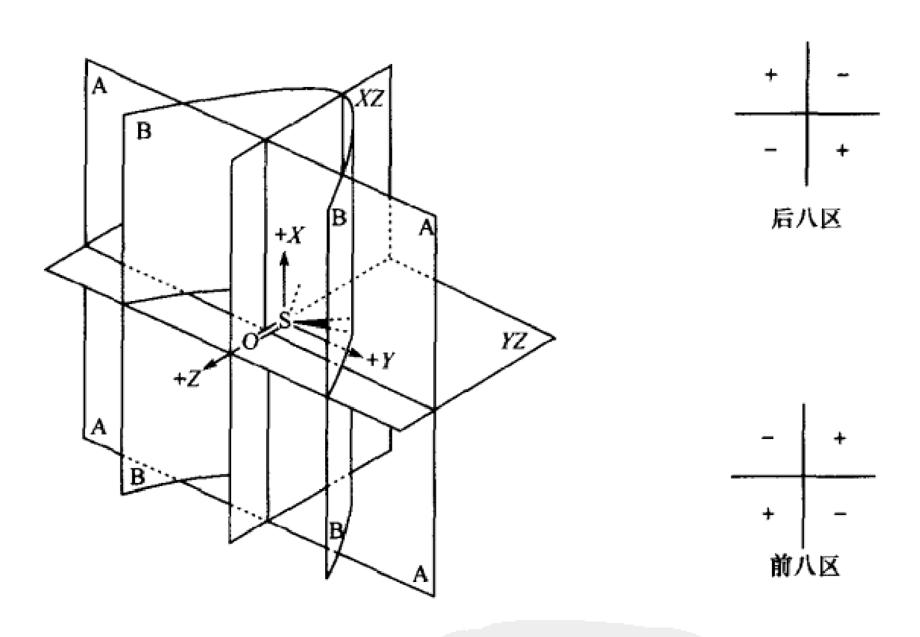


图 12.28 Bournan 和 Lightner[69]提出的八区律的第三节面 B[69]
对羰基 n-π^* 跃迁 CE 计算的符号改变区域
[经 D. A. Lightner, T. C. Chang, D. T. Hefelfinger, D. E. Jackman, W. M. D. Wijekoon 和 J. W. Givens 允许引用, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 7499. 版权 © 1985 American Chemical Society]

已证明对含有 β-直立取代基的环己酮 CD 谱的解释特别麻烦[72,73]。直立 β-甲基对(负)CE 的贡献相当弱,而且有很强的溶剂依赖性,如在图 12.29 中所示的 2-金刚烷的衍生物 **6** 即是一例。这个贡献被解释为被 dissignate[74~76]。部分困难可能源于取代基离八区律的曲节面很近这样一个事实,因此,取代基可能确实投影在前区域,以至于它的贡献真的成为 consignate[69,71]。另一种解释认为,dissignate

行为是由于 β-取代基的轨道和羰基之间一个特殊的穿越空间的相互作用[31]。其他解释由 Mason[19]给出。

图 12.29　直立 4β-甲基-2-金刚酮 **6** 的 dissignate 性质[74]
在右侧八区投影的符号是后区的符号

计算机程序已经发展到可以预测刚性和构象易变的酮类中与 n-π^* 跃迁有关的 CD 符号和相当合理的相对强度，也就是八区律的计算机模拟[77]。对于构象易变的分子，该方法依赖于分子力学计算和寻找一系列的低能构象。利用一个源于取代基微扰的程度与生色团和取代基之间距离成反比这一概念的距离因子公式对强度进行参量化[31]；另外，强度还受到节面与取代基之间距离的影响。

12.4.3.3　其他分区规则

除了八区律，还有适用于固有非手性生色团的其他规则。读者可以参考由 Legrand 和 Rougier[38]撰写的与本书同样是有关区域和螺旋性规则的最完整的总结；Ciardelli 和 Salvadori（尤其见第 1 章的总结）编著的书[33]以及 Crabbé[42]的著作。一个简洁但很实用的列表可以在 Snatzke 和 Snatzke 的综述[43]中找到。

12.4.3.4　螺旋性规则

前面的讨论（497 页）已经对固有非手性和固有手性这两类发色团的 CE 进行了分析。然而，正如前面所提到的，这种区分仅仅是为了方便起见而做的一种假设[78]。所以，当我们发现在有些分子体系中可以很成功地将上述两者处理成为既含有固有非手性，又含有固有手性的发色团[79]时不应感到惊奇。

让我们举例来说明这一点。环戊酮和某些环己酮被迫成为刚性扭曲的，因而也成为手性的构象，它们呈现出中等大小的 CE。按照一级近似，由八区规律给出的 CE 符号却显示出发色团似乎仍是非手性的（图 12.30；也可参阅 12.4.3 节），尽管这可能是某种偶然[44]。

关于固有手性发色团的 CE 的一般规则被称之为螺旋性（有时也称之为手性）规则（12.4.2 节）。这类发色团的典型例子有不饱和酮、二烯、螺（扭曲）烯、二硫化物（它们已经被讨论过）和螺苯。

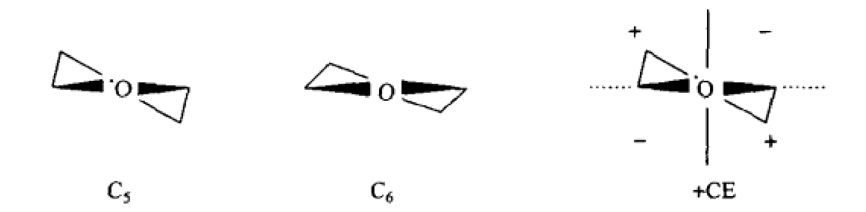


图 12.30　八区律对扭曲环烷酮的应用
所示手性取向会产生一个正 CE
［经 D. N. Kirk 允许引用，*Tetrahedron*，**1986**，*42*，777. 版权 © 1986 Pergamon Press Ltd，Headington Hill Hall，Oxford，OX3 0BW，UK］

通常，存在于同一分子中的两个固有非手性发色团之间的相互作用足以产生一个高的旋光强度，而这正是固有手性发色团存在的标志。这类组合的(固有手性)发色团最初见于手性的 β,γ-不饱和酮，在这类分子中，分子内的 C═O 和 C═C基团以一种扭曲的方式排列[80]。

此后不久，又出现了一种由于 n-π^* 类型(300～310 nm)的跃迁而引起的 β,γ-不饱和酮螺旋规则[81](图 12.31)。此规则有效地阐明，如图 12.31(a)所示的构象中，均共轭的 C═C—CH_2—C═O 排列在大约 300 nm 处呈现强的负 CE。这些强的 CE 被局限于具有 100°～120°间二面角(ω)的构象。相应地，还发现了大的各向同性吸收强度，尤其是在非极性溶剂中。

均共轭烯酮规则被证明是与酮八区律决定 CE 符号(导出八区律)的 C═C(被认为是取代基)一致的 consignate［图 12.31(c)］[80]。

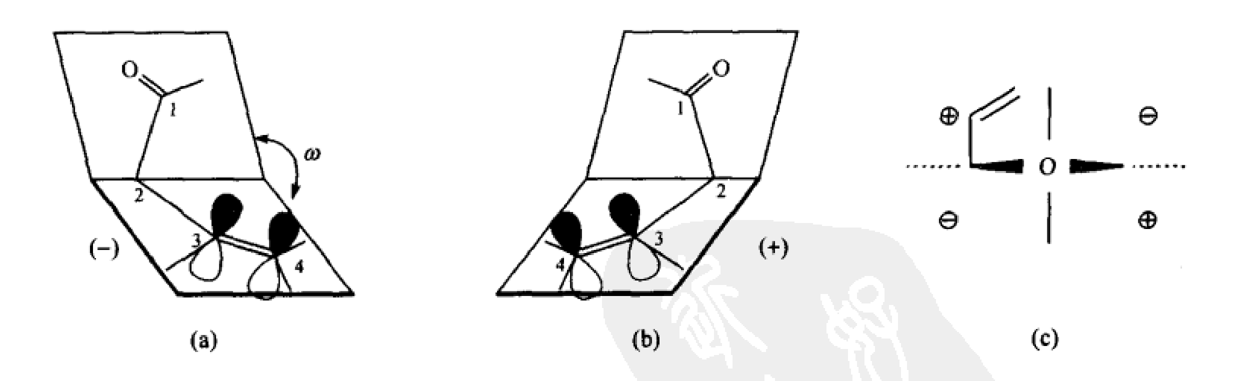


图 12.31　(a、b) 显示在大约 300 nm 处产生的 CE 符号的 β,γ-不饱和(均共轭)酮螺旋性规则；(c) 推导出的八区律(这些是后区的符号)
(a,b)［经 A. Moscowitz，K. Mislow，M. A. W. Glass 和 C. Djerassi 允许引用，*J. Am. Chem. Soc.*，**1962**，*84*，1945. 版权 © 1962 American Chemical Society］

螺旋性规则也适用于均共轭醛和酸的衍生物。正是基于这个规则，在 1961 年推测出脱氢降樟脑(**7**)和双环辛烯酮(**8**)(图 12.32)具有强的正 CE。该预测的准

确性于 1962 年得到证实[82]。信息素 stegobinone (**9**)(衍生自粮食甲虫)的绝对构型是根据在 290 nm 处强的 CE 负号推断得到的[83,84]。如果我们能回忆起当C—C键和 C═O 处于顺叠时,其构象从能量上讲远比相应的 (C═O)—C—H 构象(参见 354 页)更稳定,C(7) 处的绝对构型就可以被推断出来;这将 C(7) 处的甲基而不是相应的次甲基氢置于螺旋性规则图解中的槽沟位置(图 12.32,右)。

图 12.32　均共轭酮

右侧是从其优势构象中推断出的 stegobinone (**9**) 中 C(7)处的绝对构型

一个关于 β,γ-烯酮的相当简单的半经验定量手性规则已经显示:CE 的符号和数值与 C═O 和 C═C 之间的夹角直接相关[85]。

D-葡萄烯糖(**10**)[图 12.33(a)]是一环烯醇醚,其分子内含有一个被固定在手性构象中的 C═C—O 部分。图 12.33(b)说明了 C(5)—O—C(1)═C(2)具有负扭转角的情形。

假定 OH 和 CH_2OH 基团的相对构型可由 NMR 或其他方法得到,那么 C(3)、C(4)和 C(5)[图 12.33(a)]手性中心的绝对构型就可以从构象分析中得知:处于这种构象的 L-葡萄糖要求所有的取代基是直立的,而 D-葡萄烯糖(**10**)则要求所有的取代基是平伏的[31]。

图 12.33　(a) D-葡萄烯糖(**10**)的结构;(b) 具有 M(左旋的)螺旋性的扭椅构象

共轭 1,3-二烯依据取代基和环的大小,若有的话,可以在 220～280 nm 范围(最长波长或 $\pi_2-\pi_3{}^*$)内吸收。当二烯被扭曲时,就存在一固有手性发色团。借助于图 12.34 所示的二烯螺旋性规则可以把相应的绝对构型和 CE 的符号相互联系起来[86,87]。计算结果表明:P 螺旋性和一个正 CE 相对应,而 M 螺旋性则产生一个负 CE[35]。但也发现该规则有例外,尤其是当双键不同环时[88]。

α-水芹烯(**11**)(图 12.34)遵循这个规则。当处于室温或室温以上的温度时,它的 CE 是负的;然而,随着温度的下降,CE 强度减小,直至变为零,且(当温度低至 −168℃ 时!)最终成为正的。与这些结果相符合的两种构象示于图 12.34(b)

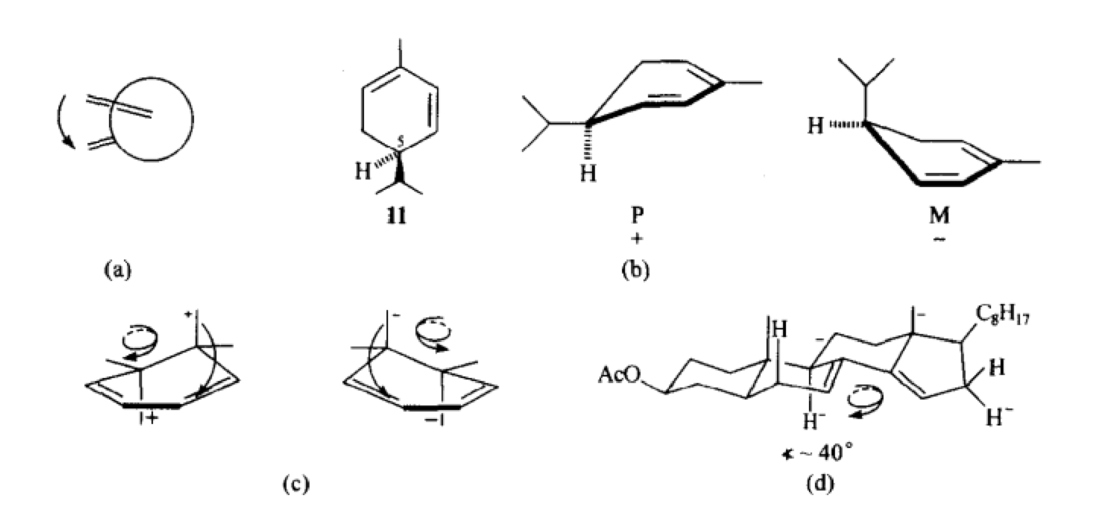


图 12.34　(a) 二烯螺旋性规则;(b) (+)-α-水芹烯 11 的 P 和 M 绝对构型;(c) 烯丙基假直立键对 CE 的增强贡献;(d) 二烯和烯丙基相反的假直立贡献,例子中的 CE 为负
[经 A. W. Burgstahler 和 R. C. Backhurst 允许引用,*J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 7601. 版权 © 1970 American Chemical Society]

[图中所示 C(5)的构型为 S],该构象在低温时采取了热力学优势构象——提供一个假平伏的异丙基[89]。有趣的一点是:正是这个具有假平伏异丙基的构象决定着室温时的 CE;这种解释由 Burgstahler 及其合作者于 1961 年提出,并被 Snatzke 及其合作者通过前面所提到的低温测试方法所证实[89,90]。室温下的假直立键构象的较高稳定性可能是由于与假直立异丙基更自由旋转(相对于假平伏的旋转)相联系的较高熵值所引起;在另一构象中的假平伏异丙基可能受到环侧面氢原子的制约,因而不能自由转动。

12.4.4　激子手性

当两个发色团彼此处于空间邻近位置,并因此而产生一种手性排列时,两个发色团之间的相互作用(动力学偶合)会在 CD 光谱上产生一些通常被称之为激子偶合的有特色的 CE 对,由此光谱可以很容易地推断出手性排布的构型。术语激子(由 Davydov 根据他的分子激子理论而命名)[91]适用于多发色团体系的非简并激发态。

1969 年,Harada 和 Nakanishi 描述了一种根据乙二醇二苯甲酸酯衍生物中强的 π-π^* 跃迁所引起的 CE 符号确定乙二醇构型的方法[92]。尽管他们认为这种方法是苯甲酸酯区域规则(参阅上文)的一种延伸,但实际上这种新方法与区域规则几乎毫无共同之处(除了发色团)。这类二苯甲酯 CE 的较大振幅主要来自两个相同但又不重叠的苯甲酸酯发色团的电跃迁偶极矩间的偶极-偶极相互作用,图 12.35 为一实例。

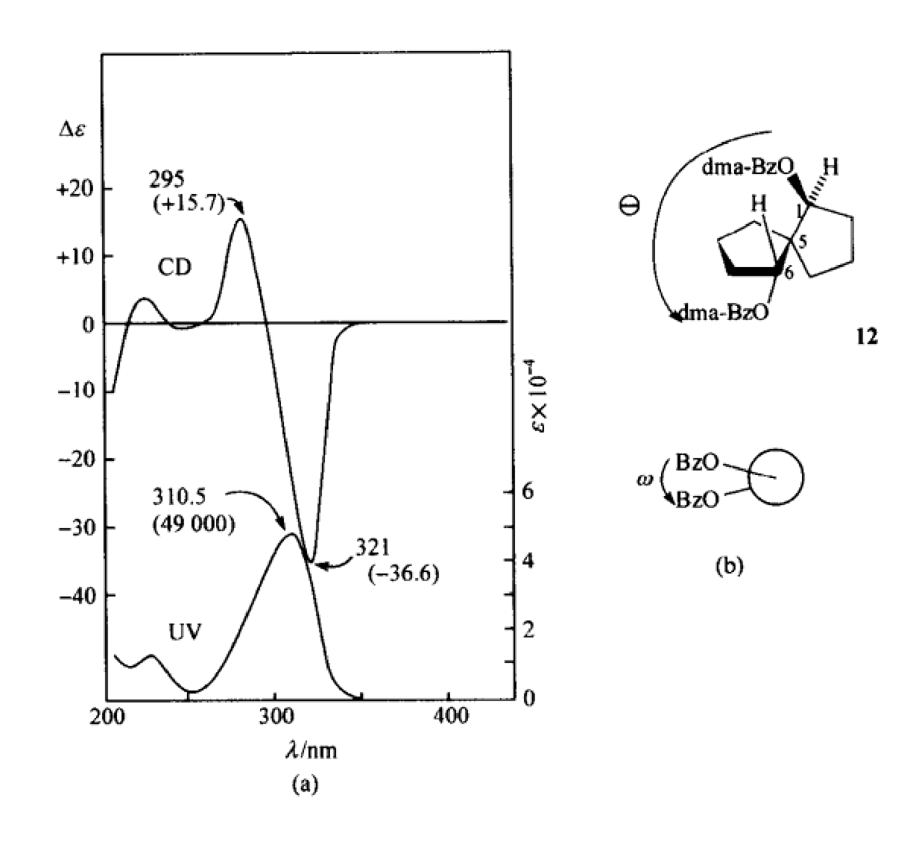


图 12.35 (a) 在乙醇中(−)-螺[4,4]壬烷-1,6-二醇的双(对-二甲基氨基苯甲酸酯)(dma-BZO)酯的 UV 和 CD 光谱;(b) 二苯酯手性规则

[节选自 N. Harada 和 K. Nakanishi, *Circular Dichroic Spectroscopy, Exciton Splitting in Organic Stereochemistry*(圆二色光谱法,有机立体化学中的激子裂分)。University Science Books. Mill Valley, C A, 1983]

化合物 **12** 的 CD 光谱显现出以激发裂分为特征的典型的双信号对。这两个 CE 被集中在 UV 吸收最大值[310.5nm, ε 49 000(EtOH)] 附近的 307 nm 处。(−)-**12** 的较长波长处 CE 为负,而偶合对的较短波长处 CE 为正。这两个 CE 之间的关系构成了如 Harada 和 Nakanishi 所定义的"负手性"[92],因此,由于已知在 C(1)和 C(6) 处的立体中心的相对构型为 1,5-顺式-5,6-反式-(当从^{1}H NMR 光谱中显示出两组不同的对-二甲基氨基苯甲酸酯峰和两组不同的次甲基峰,从而推断出缺乏 C_2 对称性时)[93], **12** 的构型为1*S*,5*S*,6*R*。

Harada 和 Nakanishi 称这种分析类型为激子手性法[8,94]。从历史上看,该方法本身主要是基于由 Moffitt 和 Tinoco 特别拓展的偶合振荡子理论(参阅前文),他们将这种方法应用于生物高聚物手性旋光性质的分析(参阅 12.4.6 节)[19]。1962 年,Mason[19,95]通过运用偶合振荡子方法推断出了生物碱蜡梅碱的绝对构型(图 12.36,**13**)。这一构型的确定代表了激子手性方法对于非聚合体系的首次应用。

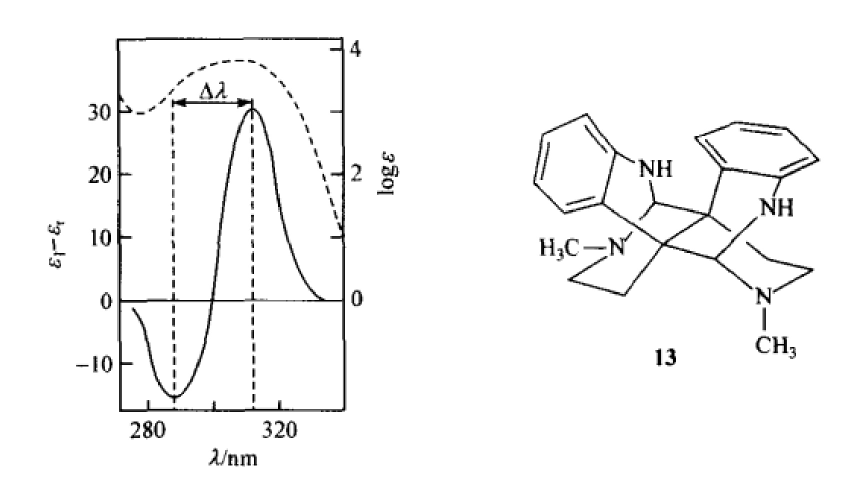


图 12.36　乙醇中蜡梅碱 **13** 的 UV(较高)和 CD(较低)光谱。激子裂分。正手性实例
Δλ 代表"Davydov 裂分"

[经 S. F. Mason,允许采用,*Proc. Chem. Soc. London* **1962**, 362. 版权 © Royal Society of Chemistry, Science Park, Milton Roacl, Cambridge CB4 4WF, UK]

这种被观察到的特征裂分的 CE 特大值导致了作为第三类发色团的显示激子裂分体系的分类,这类发色团既不是固有手性的,也不是固有非手性的。联二苯甲酸酯、联芳烃和其他呈现激子裂分的多发色团体系曾被 Mason[19] 和 Snatzke[40] 认为是固有手性发色团,尽管缺乏各个发色团单元之间的电子离域作用。

激子手性法非常适用于大量的由两个非共轭的(或均共轭的)发色团组成的体系。它们包括那些高对称性的(如 1,1′-联萘;图 12.37,**14**)[19],到那些两个发色团彼此完全不同的体系,例如,烯丙基苯甲酸酯(参阅上文)及金鸡纳宁和辛可尼定的对-氯苯甲酸酯衍生物[分别为图 7.9(a)[94] 中的 **19** 和 **21**]。类似地,伯胺和一些 α-氨基酸及氨基糖类的构型可以通过分析它们的亚水杨基氨基衍生物的 CD 光谱来推测(亚水杨氨基手性规则)[96]。例如,由芳基烷基胺和水杨醛反应所制备的分子内氢键键合的 Schiff 碱衍生物(图 12.37,**15**),将会产生由于亚水杨基氨基和苯基发色团之间存在激子偶合而引起的 CE(但没有双信号,这可能是由于苯基发色团中 π-π* 跃迁在太短波长处产生的原因)。若要获得关于激子手性方法的全貌,请参阅 Harada 和 Nakanishi 的著作[8]。

由三个发色团组成的体系,例如,三蝶烯和糖类及类固醇的三苯甲酸酯,它们也适用于激子手性的分析方法[8]。环三(-3,4-二甲氧基)苄烯(如图 12.37 中的 **16**,$R_1=OCH_3$,$R_2=OH$)产生裂分的 CD 带,可由此利用激子理论来推断其构型。CD 光谱对取代基的本性及其所处位置极其敏感,例如,**16** 中 OH 基的乙酰化可以生成 **17**,并且所产生的 CD 对的手性正好和原来的相反[97]。即使是 $R_1=D$,$R_2=H$(图 12.37)的 **18** 也会产生一个可测量并可解释的 CE 光谱[97b]。

14　15

	R_1	R_2	
16	OH	OCH_3	(M)-(+)
17	OAc	OCH_3	(P)-(+)
18	D	H	(P)-(+)

图 12.37　其构型已通过激子手性法确定的化合物：
1,1′-联萘 **14**；作为亚水杨基氨基衍生物的伯胺 $R_1R_2CHNH_2$ **15**(作为烯醇亚胺的互变异构体)；具有 $R_1 \neq R_2$ 的环三甲苯 **16**、**17** 和 **18**

12.4.5　其他应用：诱导 ORD 和 CD

12.4.5.1　简介

除了前面章节和下面即将介绍的"结构分析"外，CD 测量还特别用于下面即将说明的分析性问题。有关综述详情可参阅 Barrett[96]、Scopes[26]、Legrand 和 Rougier[38]、Snatzke 和 Snatzke[98]，以及 Purdie 和 Brittain[29]等的文献。对于植物提取物中的植物生长调节剂脱落酸(图 12.38，**19**)的定性和定量分析已经通过一种特殊的 CD 测量方法得以描述，该法优于在某一个(或一些)波长处的测定方法[99]。

尤其是当手性反应副产物含量很少时，在非外消旋体试样中用 CD 比用许多其他方法更易检测和确认其存在。例如，处于相应的不饱和酮($\lambda_{最大} \approx 300$ nm)试样中的共轭不饱和酮($\lambda_{最大} \approx 340$ nm)。CD 的一个类似的应用是从乳香[100]中分离出来的在 **21** 中的二烯 **20**(图 12.38)的鉴定。手性清洁剂中极为重要的胶束浓度就是借助 CD 来测定的[101]。CD 检测器已经用于高效液相色谱(HPLC)的分析和色谱拆分中，从而可以直接测定对映体的纯度[102,103]。

许多其他应用涉及在温度、不同的溶剂或环境或大量的试剂的影响下，在非手性或手性化合物中 ORD 或 CD 的诱导。在外消旋体中可以通过经由对映体的光互变的圆偏振光，以及通过外消旋体中一个对映体的优先光破损而诱导出光学活性[104,105]。在非手性化合物中诱导出的手性光学性质通常被称之为"外部的"，以区别于那些来自于手性化合物的手性光学性质(内禀性质)。

从致癌性碳氢化合物的加成化合物受 pH 影响而导致的 CD 光谱的变化可以很方便地确定 pK_a 值，而该值正好反映出碳氢化合物在碱上的连接点[106]。

旋光色散对于在构象可变体系中由溶剂引起的平衡位置的变化是一个敏感的

19　20

21　22

图 12.38　结构 **19**～**22**

指示器。在一项旨在评价具体溶剂效应的研究中，人们对(+)-反式-2-氯-5-甲基环己酮(参阅 12.2.3 节)的构象平衡在 28 种溶剂中做了重新测定；其$[\Phi]_{330}$值的范围从在二甲亚砜(DMSO)中的 680 变至在环己烷中的 8.3[107]。

CD 的温度依赖性通常被解释为在至少两种手性物种之间的平衡所致[108]。该方法足以灵敏到估计出氘与氢之比的构象能。在(4*S*)-2,2-二甲基-4-氘代环己酮(图 12.38, **22**)中，偕-二甲基基团可以作为位于八区律中 *xz* 对称平面中的氘原子的"手性探针"。作为温度函数的羰基 n-π^* 的旋光强度的变化可以与构象平衡联系起来，这样便得出一个结论：直立的 D 以 $\Delta H^\circ = -3.3$ cal/mol(-13.8 J/mol)优于 H[65]。

一个著名并富于戏剧性的有关诱导 CD 的例子是非手性代谢物胆红素 **32**[图 12.39(a)]，它是胆汁的一种主要成分，由人体中血红素的降解所产生，并且它还被认为是黄疸中色素沉着的原因所在。胆红素可以在如下几种情况下产生诱导 CD：当其溶解在 α-甲基苄基胺[109,110]中，或在环糊精[111]存在下检测，或在白蛋白存在下检测[112]，或当其在 CH_2Cl_2 溶液[113]中与金鸡纳皮生物碱络合时，或像在 C(18)乙烯基上加成 *N*-乙酰基-L-半胱氨酸所得的共价衍生物中[114]。Moscowitz 等[115]最先认识和研究了胆红素所呈现的固有不对称发色团的本性以及其手性和非手性类似物。分子内氢键使其很容易形成螺旋构象。除了在共价衍生物中的诱导 CD 以外，诱导 CD 来源于胆红素[图 12.39(b)]的两个互变对映异构构象中的不对称转化。

外消旋螺旋聚合物溶解在非外消旋的手性溶剂中的诱导 CD，已在 7.2.4 节中

23

(a)

(b)

图 12.39 (a) (4*Z*,15*Z*)-胆红素 **23** 的结构；(b) 互变的分子内氢键合 **23** 的对映构象异构体
［经 D. A. Lightner, J. K. Gawronski 和 W. M. D. Wijekoon 允许重新制作，*J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 6354, 版权 © 1987 American Chemcal Society］

做过描述。

12.4.5.2 Cotton 源取代基

为了克服 CD 和 ORD 光谱仪在大约 210 nm 以下的 UV 区域中无法记录 Cotton效应这一弊端，将所谓的透明官能团衍生化，以使它们能够通过可被研究的新发色团在很容易被测定的波长区域内间接揭示自身[20,26,48,116]。为了强调 CE 的产生，这些衍生物被授予 Cotton 源（或发色团的）的称号[116]。例如简单的醇类在 200 nm 以下不会呈现 CD 带，但它们的确显示平滑 ORD 曲线，从这样的平滑曲线中来推断构型既不可行，也不可靠[42]。类似地，对于许多简单的脂肪胺或脂环胺也很难对其构型进行推断。但这些官能团可以被转化，例如，可将醇类转化为亚硝酸酯或半邻苯二甲酸酯，将胺类转化为邻苯二甲酰亚胺或异硫氰酸酯。因此，以 2-氨基-1-丁醇为例，当其被衍生为甲基碳酸酯的异硫氰酸酯（图 12.40，**24**）时，就可以在 200～350 nm 范围内观察到三个 CE[117]。

$$\begin{array}{c} \quad\quad\quad\quad O \\ \quad\quad\quad\quad \| \\ H \quad O-C-OCH_3 \\ | \quad\quad | \\ CH_3CH_2C-CH_2 \\ | \\ N=C=S \end{array}$$

24

图 12.40 2-氨基-1-丁醇的 Cotton 源衍生物

对这类衍生物的罗列以及根据其 CE 的测定而进行的构象关联的讨论已由 Crabbé[118,119]、Sjöberg[116]和 Crabbé 及 Parker[17]做了广泛的介绍。研究过的衍生物的主要类型有:对于醇类,其衍生物是酯类[在早期的文献中,是乙酸酯、黄原酸酯、亚硝酸酯(—O—N═O),最近的有苯甲酸酯和肉桂酸酯];对于胺类,是二硫代氨基甲酸酯、*N*-亚水杨基和 *N*-邻苯二甲酰基衍生物、双甲酮(烯胺)衍生物、*N*-亚硝基和 *N*-氯衍生物;对于羧酸,则是酰基硫脲和硫羰酰胺。

金属有机衍生物在 ORD 和 CD 的研究中已经崭露头角。乙二醇和氨基醇的铜铵溶液在 600 nm 附近金属 *d*-*d* 跃迁区域内由于铜离子和双齿配体按 1∶1 实现原位络合会显示 CE。该发现被称为铜 A 效应。尤其在碳水化合物系列中[120,121],CE 的符号和手性取向有关。例如,当溶解在铜 A 溶液中时,(2*S*)-二醇(图 12.41, **25**)会显示两个 CE:$[\theta]_{540}-50°$和$[\theta]_{320}+370°$。这两个 CE 都与具有负手性取向的绝对构型的结构为 **A** 的络合物有关[122,123]。该方法也可能适用于 *α*-羟基酸[124]。

图 12.41 在 λ 构象与芳氧亚甲基处于平伏键位置的(2*S*)-二醇 **25** 的铜 A 络合物
[经 Nelson, W. L. Wennerstriom, J. E. 和 Sankar, S. R. 允许重新制作, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1006. 版权 © 1977 American Chermical Society]

如 $Pr(DPM)_3$(其中 DPM 为二新戊酰甲烷)和镍络合物 $Ni(acac)_2$(acac = 2,5-己二酮)这样的 NMR 镧系位移试剂会诱导出源于金属元素跃迁的长波 CE。根据经验,这些 CE 或许可以与连乙二醇及氨基醇的构型相关联[125]。

钼、铑和钌形成通式为[$Met_2(O_2CR)_4$,图 12.42(A)]的酰化络合物(如乙酰络合物),其配体可以通过原位或加入典型的无特征吸收的手性化合物进行交换,如羧酸、二醇、氨基醇、肽和核苷。这些手性络合物可呈现几个 CE,其中最可靠的

用于测定绝对构型的是那些处于 300～400 nm 范围内的 CE。由于在这类络合物中配体的构象受到限制，那么 CE 的符号或许就可以以可靠的方式用来经验性地归属被络合配体（大多数是双齿配体）分子的绝对构型[6,126,127]。

通过结合在 [$Rh_2(O_2CCF_3)_4$][图 12.42(A)]的直立位置，仲醇、烯烃、环氧化物和醚迅速形成原位络合物。这些络合物的 CD 谱在 300～600 nm 范围内呈现出五个 CE。在仲醇中，可以根据经验规则[图 12.42(B)]从大约 350 nm 处（*E* 带）的 CE 符号来确定其构型[128]。

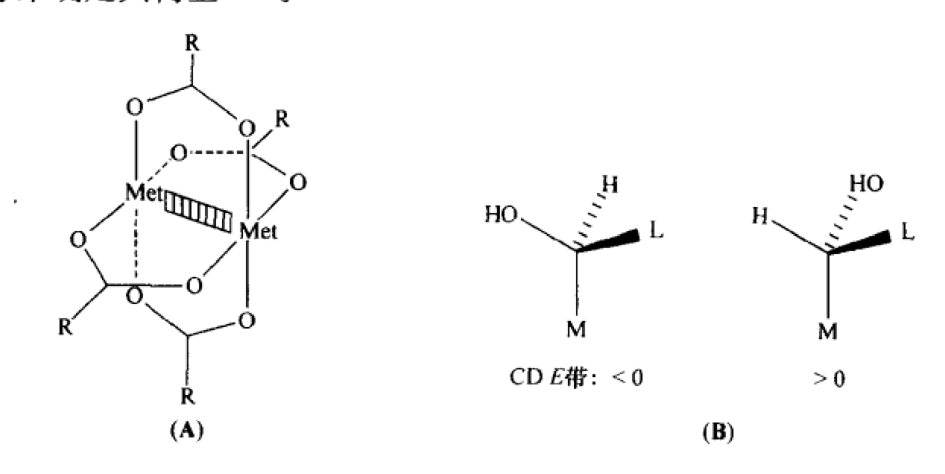


图 12.42 (A) 类型为 [$Met_2(O_2CR)_4$]，Met = MO^{2+}、Rh^{2+}、Ru^{2+}、Ru^{3+} (R = CH_3、CF_3、C_3H_7) 的酰化络合物；(B) 仲醇的绝对构型与在大约 350 nm(*E* 带)处与[$Rh_2(O_2CCF_3)_4$]的络合物所产生的 CE 符号的关系，其中 M 和 L 分别代表中等和大基团

[经 Gerards, M. 和 Snatzke, G. 允许采用。*Tetrahedron*: *Asymmetry*, **1990**, *1*, 221. 版权 © 1990 Elsevier Science Ltd, The Boulevard, Langford Lane, Kidlington, OX5 1GB, UK]

12.4.5.3 液晶诱导的光学活性和 CD

“液晶”是用来描述介于固体结晶态和各向同性液态之间的中间相（intermediate phases 或 mesophases）的一个通用术语。当加热时，液晶以在固体和几个可能的中间相之间分步发生可逆过渡态为特征。许多具有似棒状或不常见的似圆盘状化合物的分子结构表现出液晶性质。当这些化合物被加热时，固体的规则三维组织就会让位于二维(2D)层状结构，其中的棒状结构将会和垂直于或倾斜于层平面（近晶相）的长轴成一直线排布。进一步加热时，近晶相又让位于一种浑浊的向列相，在此相中棒状结构将仍保持定向平行于它们的长轴（似线状），但是各层（平面）将消失。对于手性分子，当加热时，近晶相将形成一个保持局部向列堆积的扭曲向列（胆甾）相。然而，各层中分子的长轴是围绕着一条轴线旋转，此轴线与形成了垛叠的各层平面相垂直。因此胆甾相具有螺旋结构。明显呈现浑浊状的近晶、向列和胆甾这三种类型的中间相统称为液晶。进一步加热时，向列和胆甾相将让位于

各向同性液体[129]。

完全由手性分子(如胆固醇苯甲酸酯)形成的胆甾醇型液晶将通过分子的螺旋矩 P(螺旋矩即为扭曲的周期性;它由围绕长轴旋转 360°所通过的距离来确定)和螺旋的手性来表现其特征[130]。胆甾中间相呈现出极高的摩尔旋光度(例如,超过 50 000)。胆甾相在非手性溶质分子中可以明显地诱导出 CD(液晶诱导的圆二色性,liquid crystal induced circular dichroism, LCICD)。胆甾型液晶与手性溶剂的行为不同;已经证明这种诱导(现象)是由中间相的宏观螺旋结构所引起[131]。例如,蒽和偶数取代的苯溶解在胆甾醇壬酸酯和氯代胆甾醇的混合物中,其 CD 光谱会在溶质的吸收带内呈现 CE[132]。

当非外消旋的手性溶质溶解在非手性的向列相中时,后者会转化成胆甾相。Friedel 于 1922 年[133]所观察到的这种现象被忽视了将近 50 年。事实上少量的任何手性物质,包括那些自身不会形成中间相的物质都能影响这种转化。最广泛应用于诱导光学活性或 CD 的一种热致变液晶(即其排列随加热而变化的液晶)是 N-(4-甲氧基亚苄基)-4′-丁基苯胺(MBBA)(图 12.43,**26**)。

CH_3O　N　n-Bu

26

图 12.43　N-(4-甲氧基亚苄基)-4′-丁基苯胺 (MBBA)

在可见光范围内,运用偏振光显微镜和通过红外 ORD 可以观察到胆甾相的诱导[134]。在低浓度时,诱导螺距(p 以 μm 为单位;Solladié 和 Zimmerman[130]介绍了测定螺旋矩的方法)与溶质的摩尔浓度 c 及其对映体的纯度 r 成反比[方程(12.13)]。已经指出:

$$1/p = \beta_M rc \tag{12.13}$$

虽然螺旋扭曲力 β_M 的符号(手性)和量值如同比旋光[α]一样,可以表征手性化合物的特征,但是这两种性质的起源是完全不同的,旋光度是与分子中发色团相互作用的度量,而 β 则是依赖于溶质和溶剂分子间相互作用的本质和程度[135]。

由于具有很高的旋光能力这一功效,诱导的胆甾相或许可用来检测或放大很小的光学活性,例如,在其手性仅仅是由于同位素取代所引起的化合物中[136],或者用于观察一个极少量化合物的旋光能力[137]。

一般来说,手性溶质与向列型指示剂结构和构象的完全匹配会产生最大的扭曲 β_M,并且溶质分子的构型和 β_M 的符号相互符合得也最好。高的扭曲力是溶质-溶剂之间强相互作用的一种象征[130,138]。

12.4.6　手性聚合物的圆二色性

CD 光谱(及较少用的 ORD)在大分子的研究中尤为重要,这是因为它是可以用来探测体现这类分子结构特征——螺旋二级结构的为数不多的光谱技术之一。与 X 射线衍射技术相比,CD 和 ORD 提供的是关于在溶液中大分子构象的信息。事实上,CD 谱在分析生物聚合物方面的特殊应用超过了对其他任何类型化合物的分析(测试)。大量的书籍、章节和综述文章都总结了许多用于生物高分子构象研究的手性旋光性质的应用[33,35,139~144]。本节提供的仅仅是关于生物和合成高分子手性旋光性的简单概述,这正是一个拥有大量文献报道并极为活跃的研究领域。

正如我们已经了解到的,CD 对于邻近发色团之间的相互作用极为敏感。例如,在吸收光时,多肽和多核苷酸中相邻的酰胺基团之间和相邻的芳核之间的相互作用可以分别用来解释 CD 带的绝大部分强度。

因为组成氨基酸和核苷酸的构型已为人们所知,所以 CD 主要提供的是由这些手性单体所形成的生物高分子中构象(比如二级结构)的信息。造成波长和 CD 带强度的关键结构因素是邻近发色团的相对取向,以及它们之间的距离。由于发色团之间的相互作用所引起的 CD 带的大小会随着发色团之间距离的拉大而迅速下降,那么在多发色团体系中只有邻近的吸收基团在 CD 谱的一级分析中才予以考虑(激子裂分的幅度大约与发色团间距离的平方成反比),这些发色团要比初级结构对 CD 光谱有着更大的影响,所谓初级结构,是指位于手性大分子骨架和侧链上的立体中心的数目、类型和定位[143,145]。

12.4.6.1　生物高分子

让我们首先来考虑多肽和蛋白质的情况。由于位于氨基酸手性中心侧面的单键构象的可变性,线型多肽在溶液中会自发采取如图 12.44 所示的主要构象。

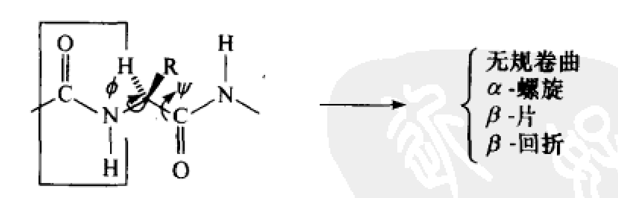


图 12.44　多肽组织成它们的主要构象形式
矩形内的原子构成了一个刚性平面单位

在 α-螺旋中(L-氨基酸高聚物是典型的右手性螺旋),其构象主要由分子内氢键来稳定;在 β 片中分子内和分子间的氢键都起作用。当这种构象无法形成,例如,当酸出现在带有相似电荷的 R 基团的单氨基酸的聚合物,如聚(-L-谷氨酸酯)

(在 pH 为 8 时)或聚(-L-赖氨酸)(pH 为 7 时)中时,聚合物分子会采取一种被称之为无规卷曲的灵活易变、且部分无序的排布方式。当电荷被中和时,如对于在 pH 为 4.5 时的聚(L-谷氨酸)[图 12.45(a)]和 pH 为 12 时的聚(L-赖氨酸)[图 12.45(b)],它们会自发形成接近于 α-螺旋的构象。

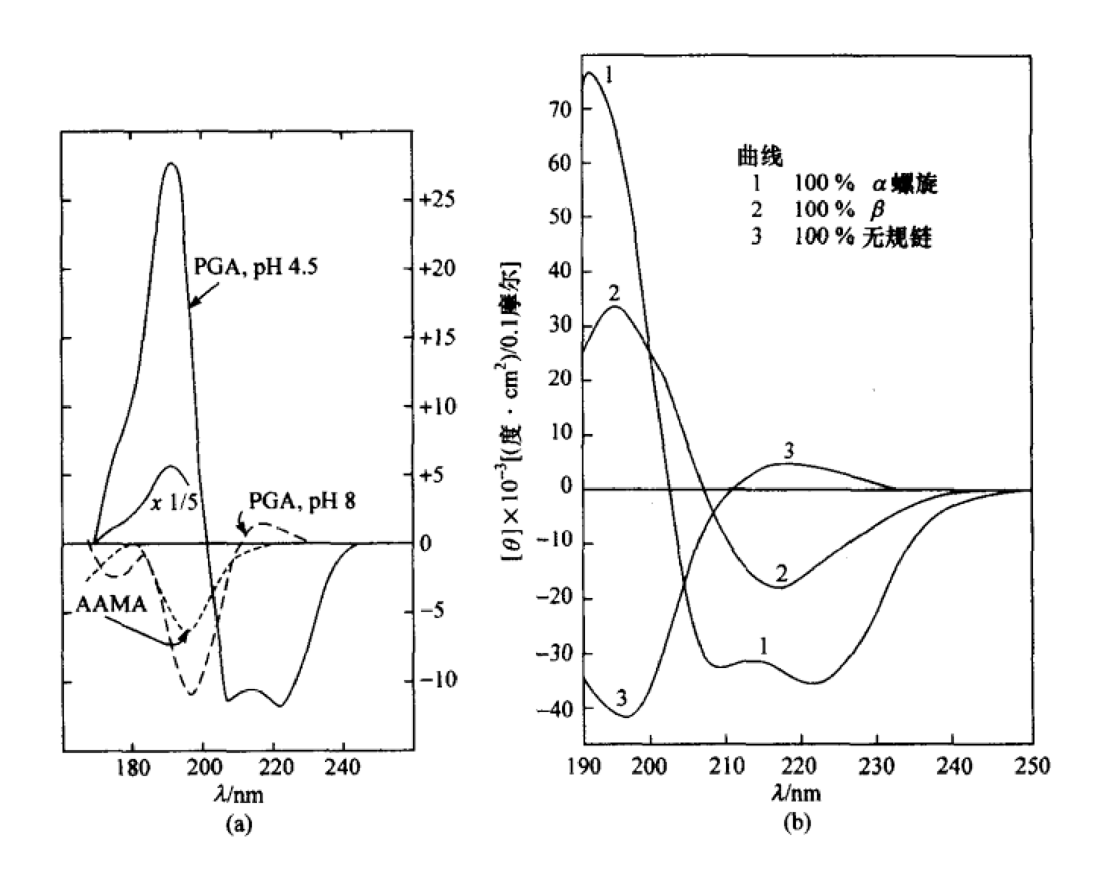


图 12.45 (a) 聚(L-谷氨酸)(—)和聚(L-谷氨酸酯)(---)的 CD 谱:α 螺旋(PGA,pH 4.5)和无规卷曲(PGA,pH 8)。*N*-乙酰基-L-丙氨酸-*N'*-甲酰氨(AAMA,----)的 CD;(b) 聚(L-赖氨酸) 的 CD: (1) α 螺旋; (2) β 片; (3) 无规卷曲

(a)[经 Johnson, W. C., Jr., 和 Tinoco, I., Jr. 允许重新制作。*J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4389. 版权 © 1972 American Chemical Society]; (b)[经 Greenfield, N. 和 Fasmen, G. D. 允许重新制作。*Biochemistoy* (生物化学) **1969**, *8*, 4108. 版权 © 1969 American Chemistry Society]

处于无规卷曲构象中的多肽,其 CD 不会近似为各单体(二肽)对 CD 贡献的总和。这一发现反映了这样一个事实:那就是多肽,甚至无规卷曲的组合方式只是部分的[139]。因此,术语“无规卷曲”其实是用词不当。无序(或不规则)形式的命名会更加适合。

当聚合物中肽的单元数达到 5～12 时,肽就会组织形成立体规则形式[146]。随着多肽分子通过延伸链和与同类的链以平行或反平行方式(β 片)以分子间氢键(在 NH 和 C═O 基团之间)键合而组合自己时,CD 带的强度便增加,符号发生改变,CD 光谱与无规卷曲形式的光谱实质上变成了对映的[图 12.45(b)]。

当分子内的氢键键合成功时,聚合物链就会扭曲成一个近似的 α 螺旋。在这种情况下,在 190 nm 附近的 CE 强度就会有一个戏剧性的增加。已经变成螺旋的肽骨架本身,通过发色团与其邻近基团的相互作用强化了许多取向适当的似发色团所引起的辐射吸收,从而产生大的 CE(激子偶合;参阅下文和 12.4.4 节)。用 CD 光谱来推断蛋白质中 α 螺旋的存在比推断其他任何二级结构特征要更为可靠[147]。

聚(L-丙氨酸)是一种非常典型的同聚肽,其处于 α 螺旋形式时的 CD 光谱如图 12.46 所示。实验所得的 CD 光谱(即粗实线)在 191 nm、207 nm 和 221 nm 处呈现出三个不同的极值。该光谱经去褶合处理后变成组分(理论上)的高斯曲线,该曲线的加和大约接近实验光谱。该分析揭示了由于 π-π^* 跃迁裂分而引起的负激子对的存在,此跃迁与在 L-多肽的右手 α 螺旋中发现的一样。在 221 nm 处的长波负谱带是由羰基 n-π^* 发色团引起的。在没有溶剂间的相互作用或强吸收(发色团的)侧链的情况下,如在苯丙氨酸中,许多多肽的 CD 光谱在真空 UV 区中相当一致(至大约 140 nm)。

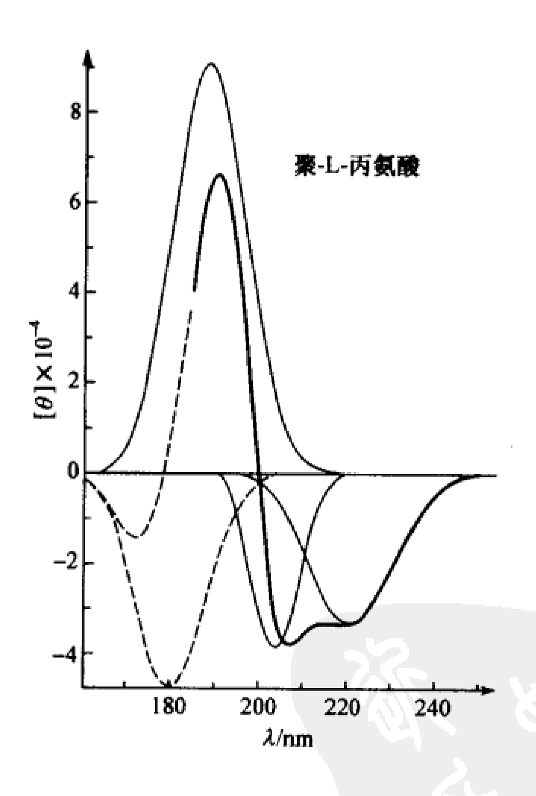


图 12.46　在三氟乙醇-三氟乙酸(体积比为 98.5:1.5)中,聚(L-丙氨酸)的纯螺旋形式的分解 CD 光谱

粗体曲线代表实验数据。据推断 180 nm 处的负 CD 带(--)可简化并提高曲线的分辨率

[经 Quadrifoglio, F. 和 Urry, D. W. 允许重新制作,*J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2755. 版权 © 1968 American Chemical Society]

CD 光谱中另一明显可见的重要立体化学特征是所谓的 β 片构象。以聚(L-赖氨酸)为例,在 pH 为 11.1 时,β 片构象是由在平行或反平行方向上并排连接的邻近分子所构成。β 片在大约 216 nm 处呈现负吸收带,195～200 nm 之间呈正吸收带,175 nm 附近呈负吸收带[图 12.45(b),曲线 2]。β 形式的 CD 光谱特征比 α 螺旋形式的 CD 光谱特征更易发生变化。当 pH 较低时,聚(L-赖氨酸)(pH 为 5.7)会变得无序,尽管特别是在 200 nm 附近处仍有明显的强 CD 带,但它们在构象分析方面的用途很有限[图 12.45(b),曲线 3][145]。

当 ORD(和后来的 CD)光谱能够提供溶液中多肽和蛋白质的 α 螺旋和 β 折叠片的程度范围测量变为事实时,人们对 20 世纪 50 年代末期兴起的手性光学性质愈发关注起来[148]。

蛋白质二级结构的定量分析[149]通常是基于这样一种处理方式[149]:把 CD 光谱当作是在特定波长处各构象形式所贡献椭圆度的线性组合[150,151]。这种分析法已经精确到可以包括存在于蛋白质中的额外构象,比如 β 回折(即在其结构域内肽链转向相反方向)[152]。其方程形式为

$$[\theta]_\lambda = f_H[\theta]_H + f_\beta[\theta]_\beta + f_t[\theta]_t + f_R[\theta]_R \qquad (12.14)$$

对于这样的分析现在已经被归并到当代 CD 光谱的数据处理软件中了,在该方程式中,$[\theta]_\lambda$ 为给定波长处平均的残基椭圆度,即每个肽单元中大分子的椭圆度。其余各$[\theta]$项分别代表:α-螺旋 H、β-片 β、β-回折 t 和无序 R 片的椭圆度。将在几个波长处测定的椭圆度数据代入方程式中并联立,可求各 f 值,f 代表蛋白质中存在的各构象所占的分数。

最初 Fasman 把合成同聚物[如聚(-L-赖氨酸)]的 CD 谱作为这类分析的参考光谱,其中该合成聚合物可能处于 α 螺旋、β 折叠和无规卷曲这三种不同构象形式之一。尽管该定量处理方法中存在多种假设,比如,缺乏来自侧链发色团的干扰[153],但以这种方法计算的对蛋白质组成的推测与通过 X 射线衍射法测定的局部构象吻合得很好[145,151]。这种类型的定量分析已经扩大到 205～165 nm 波长范围[154]。

在另一个由 Saxena 和 Wetlaufer[155]发展的方法中,一些构象形式的参考光谱已经通过计算机从某些蛋白质的 CD 光谱中计算出来(在最初的处理方法中用到蛋白质溶菌酶、肌红蛋白和核糖酸酶)。当然这些蛋白质的三维结构,包括所在的每一种构象范畴所占的分数,都是通过 X 射线衍射确定的(图 12.47)。

后一种方法克服了 Fasman 方法中固有的两大局限,即:① 分析中所用的参照同聚肽的分子量要比典型的球蛋白中 α 螺旋和 β 片域(的式量)要大得多;② 球蛋白的 CD 光谱中融合了在给定蛋白质中由 α-螺旋和 β-片片段之间的相互作用所引起的贡献。用蛋白质来产生基本光谱,必然会抵消蛋白质中所存在的构象形式长度方面的差异,并且在某种程度上会抵消具有不同形式的片段之间的相互作用[145]。

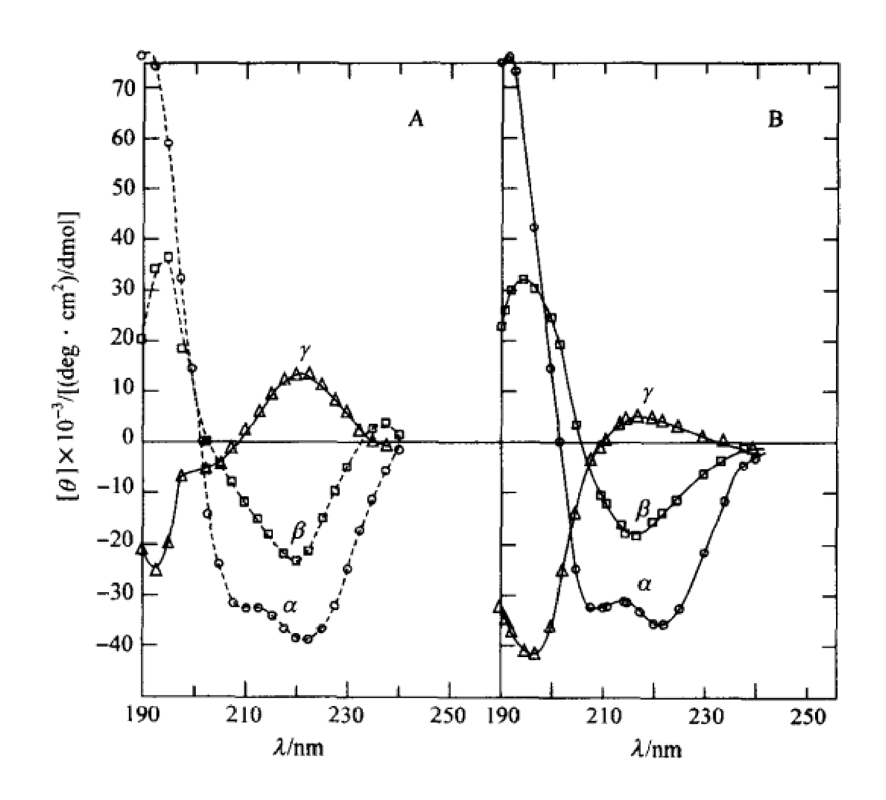


图 12.47　计算的三种构象模式的 CD 谱比较

A. 由溶菌酶、肌红蛋白和核糖核酸酶的 X 射线衍射数据和 CD 光谱计算；

B. 由聚(L-赖氨酸)(r 为无规卷曲)的纯构象形式的 CD 光谱计算

[经 Saxena, V. P. 和 Wetlaufer, D. B. 允许重新制作，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1971**, *66*, 969]

还有一些其特征 CD 光谱已为人们深入研究的多肽和蛋白质，其大分子构象是来自聚-L-脯氨酸的两种螺旋形式(一为右手螺旋，另一为左手螺旋)和分别来自蛋白质肌球蛋白(肌肉蛋白质)和胶原蛋白的双螺旋和三螺旋形式。脯氨酸及其衍生物的多肽(其分子中的氢键已被排除)，由于围绕多肽骨架的旋转受到限制而形成稳定的构象形式[139]。

尽管已经用类似于描述蛋白质的方法分析过核酸和多聚核苷酸的 CD 光谱，如信使核糖核酸(tRNA)和脱氧核糖核酸(DNA)的 CD 光谱，但是其分析过程远比分析蛋白质要复杂得多。由于强吸收单体组分的差异，以及彼此间相互束缚的杂环碱基的连接部位，这些聚合物会形成三螺旋、双螺旋和单螺旋(结构)。不仅现存的连接部位的本性(至少有四种不同的发色团：腺嘌呤、鸟嘌呤、胞嘧啶和尿嘧啶或胸腺嘧啶)，而且它们的连接顺序都会极大地影响 CD。尽管如此复杂，还是完成了一些令人印象深刻的有关多聚核苷酸 CD 谱的计算[145]。

图 12.48 阐释了多聚核苷酸和多聚腺苷酸的 CD 光谱(多聚 A，腺苷 5′-磷酸的一种聚合物)，在此光谱区域内，平面但却是手性异位的 6-氨基嘌呤发生吸收。相

对于单体(一磷酸腺苷,图 12.48)的 CD 图,其(聚合物)的 CD 在 260～280 nm 之间的符号与原来的相反,而椭圆度却增加近 10 倍。绝大部分的 CD 强度可以用邻近(最邻近的)碱基之间的相互作用来解释,这些碱基如此取向(沿着聚合物骨架旋转),以使它们形成一个垛叠。在变性中,增加的 CD 强度绝大部分会消失[153]。

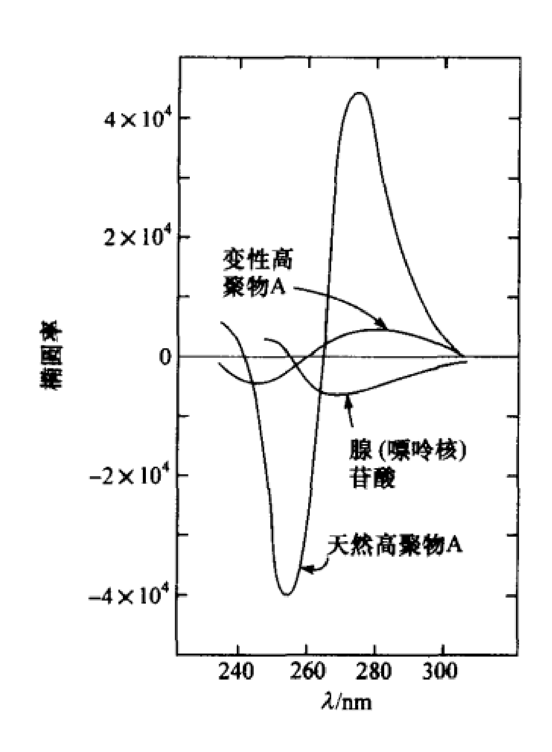


图 12.48　一磷酸腺苷,天然的多聚腺苷(高聚 A)和变性的多聚腺苷酸高聚 A 的 CD 光谱
[经 D. Freifelder 允许引用,*Physical Biochemistry*(物理生物化学),467 页,
版权 © 1976 W. H. Freeman and Company, New York]

甚至在和二核苷酸酯(含有一个发色团的二聚物)一样简单的体系中,如在腺苷基腺苷(ApA)中,ORD 会揭示碱基的垛叠状况和明显为右手螺旋起始部分的构象[156]。

由 L-脱氧核糖代替天然存在的 D-脱氧核糖(DNA 中唯一的手性结构组分)已经合成了六核苷酸。这个 DNA 寡聚体所呈现的 CD 光谱是由合成的(或天然的)D-六聚物所呈现的 CD 光谱的镜像。CD 光谱主要用来反映六核苷酸的构象,它在 295 nm 处会呈现出同样的符号转化,表明在高盐条件下,对于 L-六聚物发生了一个从左手到右手的双股螺旋构象转化(D-六聚物正好相反)。这就意味着除手性取向外,L-DNA 和 D-DNA 必定拥有同样的构象和动力学构象性质[157]。

圆二色谱提供了关于辅基,即结构清晰部分,如和蛋白质相结合的血红素的信息。对辅基的分析要求辅基在光谱范围内有吸收,但该光谱区域不能和多肽骨架的吸收带发生相互干涉。例如,细胞色素和血红蛋白的还原(分别为亚铁对三价铁、含氧对脱氧)会在 240～360 nm 区域内引起明显的椭圆度变化,在该区域内血

红素部分也会产生吸收。

正如核苷酸中芳香杂环部位的相互作用一样，蛋白质中由既庞大又相对平展的辅基的垛叠而引起的血红素-血红素之间的相互作用已为 CD 光谱所揭示。从 CD 光谱中还可以推知关于生物细胞膜中有关大分子构象的信息。嗜盐菌属中绝大部分的紫色细胞膜是由蛋白质细菌视紫红质所构成。CD 光谱对细胞膜的物理状态，即对细胞膜的减震装置是否被声波振动，或细胞膜是否被溶解，尤其敏感。对 CD 椭圆度校正因子的应用使得对存在于细胞膜中的 α-螺旋的量的可靠估计[114]成为可能。

CD 的另一个非常有用的应用是检测构象的变化，如在变性（与肽链的展开或重新组合成为一种新构象有关的可观测变化）时，或在手性聚合物和化学试剂（包括溶剂和 pH）反应时，或在一个底物、抑制剂或辅酶对一种酶产生键合时。

12.4.6.2　合成聚合物

尽管乙烯基聚合物含有立体中心，它们的有规立构（包括等规和间规）非对映异构形式还是被认为是非手性的，如聚丙烯 $\left[CH_2-CH(CH_3)\right]_n$。对这种观点已提出一些解释。虽然在此不能详细展开该主题，这些解释还是涉及了对称元素（在某些情况下，有规立构聚合物分子被认为是中心对称的）和（或）潜手性概念（12.5.1 节）的考虑[158,159]。

聚（亚甲基-1,3-环戊烷）是一个等规立构聚合物，其主链的环上连接的原子呈反式取向，因而它是手性的（图 12.49）。通过 1,5-己二烯的对映选择性环聚合作用可得到光学活性的样品。相对于呈现旋光度值为 $[\Phi]_D^{20}$ 3.1 的反式-1,3-二甲基环戊烷来说，上述聚合物中每单体单元旋光度数值为 $[\Phi]_D^{20}$ 22.8（c 7.8, $CHCl_3$），这表明：此聚合物的部分旋光度值的大小从根本上讲是构象引起的[160]。

图 12.49　等规聚（亚甲基-1,3-环戊烷）
所生成的非外消旋聚合物实际上仅含有大约 68% 的反式环

相反，无规乙烯基均聚物，即使是由非手性单体制备，也是手性的。基于统计方面的考虑，含有较短链（聚合度 $n<60$）的这类聚合物样品是“常规外消旋的”（发现相等数目的对映体对的概率是很高的）；那些含有较长链的，即具有高聚合度（$n>70$）的聚合物试样将被预测是潜手性的，也就是说，由于许多不同的、其平均旋光度值为零的对映纯非对映体的分子间抵消，它们是非旋光性的[161]。

绝大多数有规立构的高分子在固态(晶体)下会采取螺旋构象[159,162],即使是对于等规聚合的聚丙烯,手性光学性质能够,也已经在固态时就被检测出来。然而,在溶液中,等规立构聚合物却基本上表现为无规卷曲[163]。在这样的聚合物溶液中,通常不显示与螺旋存在有关的手性光学性质:M 和 P 螺旋构象的形成概率相同,而且这样的螺旋是不稳定的(这样的体系是随机非手性的,参阅 12.2.1 节)。有规立构的乙烯基聚合物证明了术语“手性的”对任何体系或分子模型的应用都“取决于测量条件”的权威断言[12]。

只有当在$\{CH_2—CHR\}_n$中的侧链 R 很大,并的确阻碍了围绕聚合物主干 C—C 单键的旋转时,才会稳定即使在溶液中产生构象上刚性的聚合物的螺旋构象。无论如何,CD 光谱的观察不仅依赖于一种稳定的聚合物构象的过量存在,而且还依赖于其发色团的吸收波长。没有手性侧链基团但仍然显示手性光学性质的两类合成的构象刚性的手性聚合物(阻转异构聚合物)[164]示于图 12.50。

$$\left(\begin{array}{c} N-R \\ \| \\ -C-C- \\ \| \\ N-R \end{array}\right)_n \quad R = 仲\text{-}丁基;叔\text{-}丁基$$

A

$$\left(\begin{array}{c} \quad CO_2R \\ \quad | \\ -CH_2-C- \\ \quad | \\ \quad CH_3 \end{array}\right)_n \quad R = C(C_6H_5)_3$$

B

图 12.50 构象稳定的螺旋聚合物

A. 聚(仲-和叔-丁基亚氨基亚甲基);**B**. 聚(异丁烯酸三苯甲酯)

(S)-(+)-仲-丁基异氰化物 $CH_3CH_2CH(CH_3)N{=}C$ 的聚合产生一个光学活性的聚合物(图 12.50,**A**,R=仲-丁基)。简单分子模型的思考[假设在这个聚(S)-(+)-仲-丁基亚氨基亚甲基中的空间匹配是决定聚合物螺旋结构旋转方向的控制性参数]得出$[\alpha]_D<0$的左旋部分主要由 P 螺旋构成的结论。这和由 300 nm 附近 CD 带的符号计算所得出的结论完全一致[165,166]。

一个在侧链上缺乏手性位原子的类似聚合物(其聚合度 $n \approx 20$,因此实际上是一个大的低聚体)聚(叔-丁基亚氨基亚甲基)(图 12.50,**A**,R=叔-丁基),可以用光学活性的叔-丁基类似物(参阅上文)作为对映选择性固定相进行色谱拆分。这个值得注意的大分子的唯一明显的立体化学元素是其螺旋性(尽管这显然是一种过分简单化的处理,因为在亚氨基侧链上的氮原子是立体源的,围绕着 $>C{=}N-$ 键的烷基具有顺-反关系)[167]。如果人们认为“平行旋转会使彼此能够更稳定地相互适应”,那么叔-丁基聚合物的光学活性部分就主要是由具有相同螺旋方向的螺

旋分子所构成。将实验 CD 光谱与计算所得光谱(参阅上文)相比较,可得出$[\alpha]_D<0$的部分主要是由具有 P 螺旋取向的螺旋分子所构成的结论。这与通过分析聚合机理所得出的结论完全一致[168]。

异丁烯酸三苯甲酯的共聚物的稳定螺旋构象已被推断出来(图 12.50,**B**)。当在(−)-金雀花碱-丁基锂存在下,由异丁烯酸三苯甲酯通过聚合作用而制备时,其中一种螺旋形式占主导地位。将高度左旋的聚合物作为一种对映选择性固定相应用于 HPLC 已在第 7 章中做了介绍。聚合物 **B** 经水解生成的聚(异丁烯酸),再经甲基化产生非光学活性的等规立构聚(异丁烯酸甲酯)[169]。因此这似乎是,具有较小体积的酯基团的异丁烯酸酯不能保持稳定的螺旋构象[170,171]。

聚异氰酸酯$\leftarrow NR_2—CO \rightarrow_n$,无论在固态还是在溶液中都很容易形成螺旋构象[172]。因为这些构象形式很容易经历对映异构化,所以它们不显示手性旋光性质。正如前面所指出的(7.2.4 节),当外消旋的聚(n-乙基异氰酸酯)溶解在(R)-2-氯丁烷中时,会经历第一类不对称转化,也就是说,两个对映体之间的平衡发生移动,这样,这个聚合物由于存在过量的右手螺旋构象,聚合物在大约 250 nm 处(一个手性溶剂呈透明的光谱区域)呈现一个正的 CD[173]。

聚[(R)-1-氘-n-己基异氰酸酯]显示大的旋光度,$[\alpha]_D^{25}-367(CHCl_3)$。这意味着螺旋方向,即在这个聚合物中对映异构聚合物螺旋的比例,会强烈地受到协同构象平衡同位素效应的影响,而该效应要归因于涉及许多氘原子的 α-D 相对于 α-H 的能量差[174~176]。

含有手性取代基的乙烯基聚合物当然可以像许多含有杂原子的聚合物一样以光学活性的形式制备,例如,聚丙烯氧化物$\left[CH_2—CH(CH_3)—O\right]_n$和(或)聚合物骨架中含有双键的聚合物[177]。由于篇幅的限制,在此将不对这类聚合物的手性光学性质做详细展开。有关这方面的综述文章,见 Farina[159]。

20 世纪 80 年代以来,CD 研究才可能在真空 UV 区域中观察到不存在芳香基团的烃类聚合物的 CE。聚-(S)-甲基-1-己烯和聚-(R)-3,7-二甲基-1-辛烯薄膜的 CD 光谱在 158 nm 处呈现一个 CD 带,这是因为构象中含有螺旋方向相同的螺旋片段[178]。

12.5　光学活性的应用

12.5.1　旋光测定法

既可以通过手动,也可以通过光电旋光仪进行光学活性的实际测定。自大约 140 年前第一台仪器问世以来,手动旋光仪几乎没有发生什么变化。如今在研究实验室里,光电旋光仪是一种很普通的仪器,它极大地减少了从前用手动仪器测定旋光度所带来的单调乏味。而且,光电旋光仪更加精确和灵敏,它可以迅速而有意

义地记录小至大约 ±0.0002°的绝对旋光度值 α。因此,样品的使用量也更少。装有微电池的旋光仪甚至可以方便地用于 HPLC 拆分的检测器[179~182]中。一个基于激光的旋光 HPLC 检测器可以灵敏到检测小至 12 ng 的样品[183]。在 HPLC 中使用 CD 检测器的优越性见 Salvadori 等[184]和 Mannschreck[180]。

激光旋光检测器不仅已被应用于光学活性试样的 HPLC 分析中,而且,以一种不同的方式,可作为非手性即非光学活性物质的通用检测器。在这项名为"间接旋光仪测定法"的技术中,流动相是光学活性的,例如采用含有(－)-2-甲基-1-丁醇或(＋)-柠檬烯,光学活性溶剂检测器输出信号为零。在这种情况下,任何流经检测器的非旋光组分都会被检测到,因为光学活性溶剂的浓度会因此而减小。检测器的响应是普遍的,如同折射率检测器的响应一样,但比起后者它更灵敏[185~187]。在对映选择性固定相上对手性物质进行液相色谱拆分的过程中,进行吸光度和旋光度的同步测定使得对对映体组成的测定成为可能,尽管存在大面积峰重叠的问题[102,179,188]。关于旋光仪测定法及其设备的简要讨论,见 Lyle 和 Lyle[189]的综述,更为广泛的处理,则可见 Heller 和 Curmé[190]。

从传统上讲,光学活性的测定已经成为一种旨在确定手性化合物试样的非外消旋特征的最佳方法,而且当其定量地表述为比率$[\alpha]/[\alpha]_{max}$时,还可以用来确定对映体组成(旋光纯度)。在当今的实践中,为了测定对映体组成,手性旋光测量在很大程度上已经被 NMR 和色谱分析所取代(参阅第 6 章)。尽管如此,出于这个或其他的目的,$[\alpha]$的使用仍在继续。其原因是,该测定方法简单易行,并且人们希望将实验所得的$[\alpha]$值和文献中的值作比较。虽然已收集有大量的旋光度值数据,如在多种手册和化学供应厂商的目录上,但我们不应该盲目地认为所提供的$[\alpha]$值就是那些对映纯化合物的$[\alpha]$值。对于氨基酸,包括温度系数在内的一套可靠的比旋光度数据已由 Itoh 汇编出来[191]。

光学活性被用来①确定一个特定未知物是手性还是非手性的;②定性或定量地查明手性试样中对映体的组成;③研究平衡;作为时间函数的处于平衡的立体异构体的变旋和旋光度的变化就是这样的一种现象[53,192];④研究反应机理。其他的手性光学技术,即 ORD 和 CD 已日益取代旋光仪法在这方面的用途,尤其是在过去的 20 年中。关于使用旋光测定法的综述,见 Lowry[16]、Eliel[53]、Legrand 和 Rougier[38]以及 Purdie 和 Brittain[29]。

旋光(测定)法在药理学和食品相关工业的质量控制方面仍很有用[193,194];在法医、临床、制药和农业化学方面也有许多用途[29]。商业样品中蔗糖的百分比仍通过旋光仪测定法(糖量测定法)测定。在商业中,此法被称为"直接偏振法"。粗糖的价格取决于旋光分析的结果;如果被分析物的溶液呈黑色,那么粗糖首先应通过用碱性醋酸铅来沉淀黑色的副产物而净化。用途④(参阅上文)中的一个例子是(R)-(＋)-$C_6H_5CH_2SCH_2CH(CH_3)CH_2OH$ 的甲苯磺酸酯通过甲醇解产生部分外

消旋化的甲基醚。通过邻位基团参与，推断了环状(对称的，因而也是非手性的)中间体[195]的干扰。

以度为单位表示的旋光度 α 的大小，从根本上取决于线性偏振光所通过的样品的分子数目，以及被测分子的性质，因此光学活性不是一种依数性质。α 值受到许多变量的影响，其中包括波长、溶剂、浓度、温度和可溶性杂质的存在。必须提及的是：大分子，如蛋白质，在溶液中它们会自发地定向排列自身，因而不再显示各向同性。线性二色性的发生使得对这些物质旋光能力的测定变得复杂[190]。

正如在 1.3 节中所指出的，旋光度量值通常被标准化为被称为比旋光度$[\alpha]$的量，它由 Biot 于 1835 年引入[16,196]，即方程式(12.15)

$$[\alpha] = \alpha / l\rho = \alpha / lc \tag{12.15}$$

式中：l 是样品池长度，以 dm 为单位；ρ 是(未稀释液体的)密度，以克/毫升(g/mL)表示；c 是浓度，也是以 g/mL 表示，$[\alpha]$的单位为 10^{-1}(度·cm^2)/g[也可参见方程(1.1)及(1.3)节]。

采用修改后的 Biot 方程来比较同系物和有机化合物的比旋光度会更有意义，该方程式中被称为摩尔旋光度的量$[\Phi]$依赖于线性偏振光所通过的物质的摩尔数。方程式(12.16)为

$$[\Phi] = [\alpha]M/100 \tag{12.16}$$

式中：M 代表分子量；$[\Phi]$的单位是 10(度·cm^2)/mol[也可见方程(1.2)][9]。

上面提到的变量对于$[\alpha]$或$[\Phi]$的累积效应实际上非常大。一个现实后果是：在不同的实验室甚至是在同一个实验室而不在同一时间内要想准确再现已报道的旋光度值是很难的[189]。对诸多变量[197]的敏感性以及缺少通过严格测定的绝对旋光度数据的重要制表，是造成对光学活性作为对映体组成测量依赖性下降的原因。

旋光符号通常是详细说明一个构型的唯一的实验标准。对于一个特定物质，强调该性质变化得多么频繁、多么容易是很重要的。例如，(R)-2-羟基-1,1′-联萘的$[\alpha]_D^{20}+4.77$[c 0.86，四氢呋喃(THF)]，+13.0(c 1.12，THF)和$[\alpha]_D^{20}-5.2$(c 1.03，CH_3OH)[198]。甚至酒石酸，我们的构型标准物之一，也不总是呈现一成不变的旋光方向：$[\Phi]_{578}$ −12.9(24℃)，−0.9(57℃)和+10.8(94℃)(所有 c 10，二氧六环)；+21.3(24.7℃，H_2O)，+6.6(24℃，乙醇)，+0.3[25.2℃；N,N-二甲基甲酰胺(DMF)]，−12.9(24℃，二氧六环)和−14(25.2℃，乙醚)(所有 c = 10)[这两套数据都是通过测定(R,R)-酒石酸得来][199]。当旋光符号显示出对溶剂、浓度、波长或者是温度的强依赖性时，将旋光符号与一个特定构型的描述符号相关联是武断的。以此来特别强调明确说明和记录测定旋光度的准确实验条件和手性光学性质的至关重要性。当将旋光符号与一既定构型关联，而又没有指明溶剂时，尤其会造成混淆。

偶尔样品的比旋光度会很小。一旦出现这种情况，尤其是在拆分或立体选择

性合成中使用了强旋光试剂时，必须格外小心，以确保所得产品的旋光度值不是虚假的。具有很大[α]值的少量杂质可能会掩盖掉(或至少可以称为严重地伪造了)[α]值很小的试样的旋光度值[200,201]。非手性杂质，特别是溶剂，也将会影响样品的旋光性[189,197]。

通常认为微量的非手性化合物，包括溶剂残留物，会减小[α]值(通过对试样的稀释)，从而人为地降低非外消旋试样的旋光性(但不是手性溶质的对映体纯度)。然而，也有可能观察到相反的情况。例如，当苯乙酮，一种可能的杂质存在于试样中时，1-苯乙醇在 589 nm 处的旋光性就被增强[202]，这是因为在非手性的酮中，醇诱导出了旋光性；在该例中，诱导叠加，并掩没了典型的而且是相反的稀释效应(参阅 12.4.5 节)。

我们有理由对低旋光度值的情形做进一步评论。有两种情况观察不到对映体富集样品的旋光度值：①所使用的实验设备(这里也暗示了包括眼睛在内)不够灵敏；②测量时的特定条件使得 α 值恰巧为零。

在第一种情况下，测量的临界值与仪器本身的噪声没有明显的信号(旋光度)区别，该情形是一种操作零点。当超过操作零点的临界值时，将某一旋光性化合物的溶液逐渐稀释，最终会得到不再显示光学活性的试样。这种样品也将不再显示它的对映过剩；该样品被认为是潜手性的[12]。

由于其固有的低旋光度值而成为潜手性对映富集化合物的突出例子示于图 12.51。通过测定其他的手性光学性质，如振动圆二色性(VCD)，将有可能消除潜手性的条件。

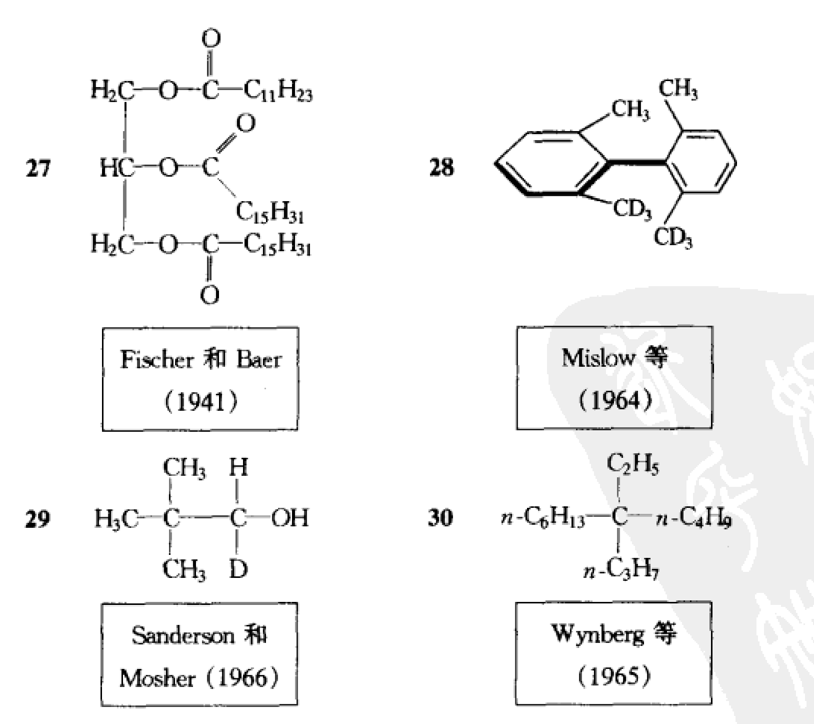


图 12.51 用以解释潜手性的化合物[204-207]

当恰巧在旋光符号会发生变化(参阅上下文)的区域附近测定旋光度值时,第二类型的潜手性就会发生。一个涉及 α-甲基琥珀酸二甲酯 $CH_3O_2CCH(CH_3)CH_2CO_2CH_3$浓度变化的例子,见 Berner 和 Leonardsen[203]。在一特定的浓度下,测定的旋光度值必然为零(交点),于是样品也偶然地成为潜手性。注意:随机的非手性(参阅 12.2.1 节)和潜手性这两者的差别无法区分,除非通过改变实验设备来消除前者,或通过改变实验条件来消除后者,而后者更易实现。

旋光性对光波长,即 ORD 的依赖性,已经在 12.2.2 节和 12.4 节中讨论过。

12.5.1.1 温度的影响

温度对手性光学性质的影响可归结为如下几种现象[38]:①溶质和(或)改变被观察分子数目的溶剂密度的变化;②手性溶质的振动和转动能级的比例的变化;③溶质-溶剂平衡的移动;④构象平衡的移动;⑤手性溶质的聚集和微结晶化(参阅 6.2 节中的对映识别部分)。

通常,$[\alpha]$随每摄氏度变化 1%～2%,但是更大的变化(高达 10%/℃)也是可能的。例如,天门冬氨酸 $HO_2CCH(NH_2)CH_2CO_2H$ 在水溶液($c = 0.5\%$)中的 $[\alpha]_D$ 在 20℃时为 4.4,75℃时为 0,90℃时为 −1.86。值得注意的是:75℃时(潜手性温度,参阅上文)符号发生变化[208]。

即使在碳氢化合物中,也会发现旋光性对温度的强烈依赖性。例如,纯 3-苯基-1-丁烯的旋光度值为$[\alpha]_D^{22} - 5.91$,其对纯 R 对映体的$[\alpha]$值在 16～29℃ 范围内会以 0.18/℃线性增大。这里,有可能是温度造成了一个强烈的构象偏倚[209]。

12.5.1.2 溶剂的影响

溶剂对比旋光度的“不确定”影响可以通过计算一个被称作比 rotivity Ω'的量来加以校正,其中 Ω'包含溶剂的折射率 n_s[190]:

$$\Omega' = [3\alpha]/(n_s^2 + 2) \tag{12.17}$$

前面已经给出了一些作为溶剂函数的旋光角度发生戏剧性变化的例子。据记载,有许多两性化合物,如氨基酸,其$[\alpha]$的符号随 pH 的变化发生改变[208]。图 12.52 给出了一个溶剂对$[\alpha]$影响的特例。在诸如此类的给定例子中,从实验上描述旋光度而不提及所用溶剂是极不合适的。

由于溶质和溶剂之间可能会存在一些特殊类型的相互作用,谨慎地选择测定$[\alpha]$时所使用的试剂是十分必要的。通常,当含氧溶质,如羧酸、醛类、酮类和醇类被溶解在含羟基的溶剂中时,人们就应该想到氢键的介入;有时还有可能发生反应,如形成半缩醛。偶极-偶极相互作用以及构象异构体比例的变化都是溶剂诱导引起旋光度数值发生变化的重要原因[189]。

在前已经对极性溶质的分子间溶质缔合在非极性溶剂中对[α]的影响做了介绍(参阅上文)。在极性溶剂中,在与(浓度无关的)溶质-溶剂缔合的竞争中,溶质-溶质缔合效应会被破坏或受到抑制。极性溶剂,如乙醇可以打断导致[α]的更小浓度依赖性的溶质-溶质缔合,此缔合正如在尼古丁(图 12.52)中的情形一样。该发现可以用来解释在旋光测定法中为什么人们选甲醇或乙醇来作为溶剂。

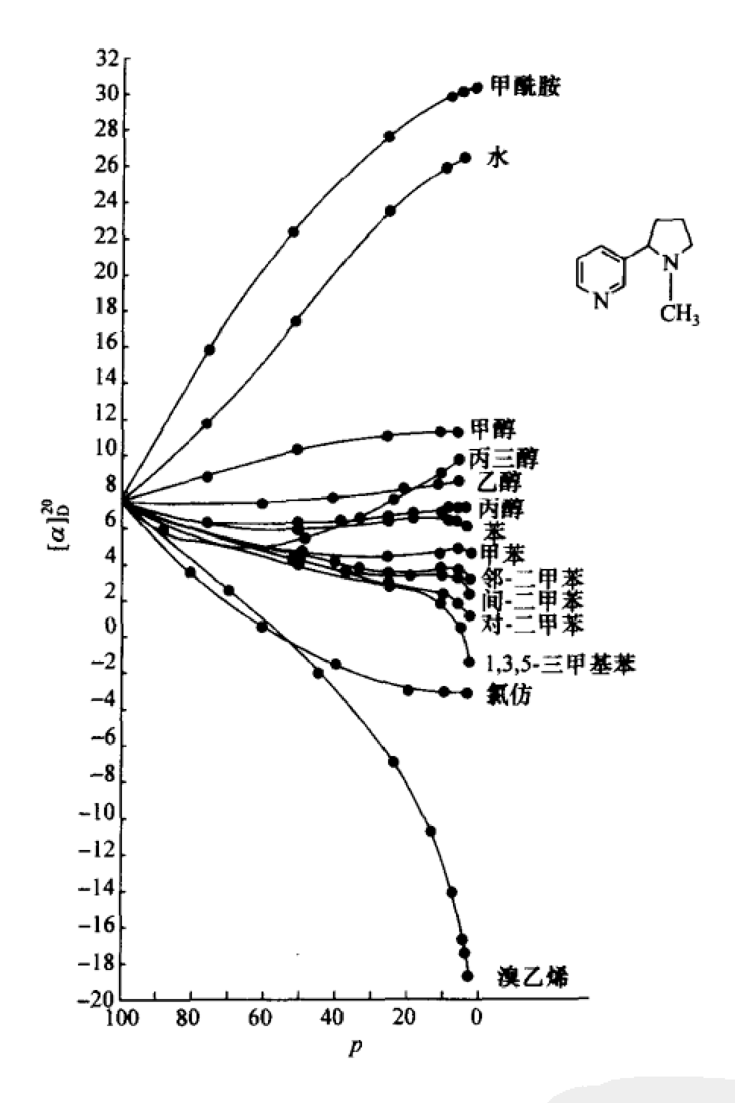


图 12.52 在不同溶剂中尼古丁的比旋光度值

p 代表溶质的浓度,以每 100 g 溶液中所含溶质的克数来表示。当 $p=100$ 时,"大"旋光度$[\alpha]_{100}$如所观察到的应该是一个常数;当 $p=0$ 时,[α]应倾向于内禀旋光度[α](536 页)

[经 C. Z. Winther 允许采用,*Phys. Chem*. **1907**, *60*, 621]

在一些例子中,人们已经知道氢键效应是[α]随浓度和(或)溶剂变化的原因。在化合物 **31** 和 **33**(图 12.53)中,*RR*/*SS*(顺式)非对映异构体 **31** 显示出非常显著的$[\alpha]_D$的符号对溶剂的依赖性;*RS*/*SR*(反式)非对映异构体 **33** 却不存在上述现象。(4*R*,5*R*)-**31** 的$[\alpha]_D^{22}$ 的符号在甲醇中为(+),在氯仿中为(−)。该差异已经

被归结为构象变化：优势的甲醇-溶剂化的($OH/OCH_2C_6H_5$)反式构象异构体让位于在氯仿中处于($OH/OCH_2C_6H_5$)旁式的分子内氢键合的构象。无论是在苄基醚-乙酸酯衍生物 **32** 相应的二醇(后者似乎优先选择旁式构象，而与溶剂无关)，还是在二醇丙酮化合物中，这种符号发生改变的情形均未见到。$[\alpha]_D$ 符号的改变似乎排除了分子骨架绝大部分呈"锯齿型"的构象。在 2-烷氧基醇 **34**(图 12.53)系列中也观察到类似的符号变化，这可能是由于前述的原因。自由二醇(S)-1,2-十二烷二醇会呈现出$[\alpha]_D^{22}-10.1$(EtOH)，但是在 $CHCl_3$ 中却为 $+0.9$，这也就意味着在氯仿中分子内氢键键合的构象占绝大多数[210]。

OR　H_5C_6　n-$C_{10}H_{21}$　$OCH_2C_6H_5$

31 (R = H) 显示*R,R*
32 (R =Ac)

OR　H_5C_6　n-$C_{10}H_{21}$　$OCH_2C_6H_5$

33 (R = H) 显示*S,R*

OR′　R　OH

34

图 12.53　结构 **31**～**34**

酮(+)-**35**(图 12.54)展示的是构象平衡导致在 210～350 nm 范围内手性光学性质一个非常清晰的变化实例。当溶剂由环己烷变为乙腈或甲醇时，越来越强的溶剂极性就会对相邻永久偶极子(C═O 和 C—Br)之间的偶极-偶极排斥(及溶剂化效应)产生影响，从而引起构象变化：溴原子位置从直立变为平伏，继而 CD 光谱也发生重大变化[211]。当溶剂由苯变为水时，可以观察到丙烯氧化物的$[\alpha]_D$会发生惊人的变化，包括符号的变化。在这个例子中我们要特别警惕，防止把溶剂影响直接归结为构象变化[212]。

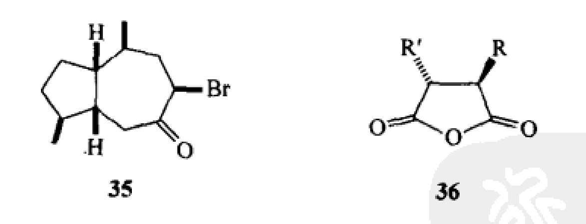


图 12.54　结构 **35** 和 **36**

12.5.1.3　浓度的影响

方程(12.15)(531 页)暗示比旋光度应该与浓度无关。不难发现，在某些溶剂中根本就不存在这种只在极窄浓度范围内保持恒定性的现象(在图 12.52 中见到的尼古丁的例子；其他例子可能会在 Lowry 的著作中发现)[16]。

早在 1838 年，Biot 就提出比旋光度遵循一个如方程(12.18)所示的线性关系

$$[\alpha] = a + bc \tag{12.18}$$

式中：a、b 是常数；c 是浓度[16]。常数 a 等同于一个新的称之为“内禀旋光度”$\{\alpha\}$ 的量，一个相当于在无限稀释时的比旋光度的真实常数；$[\alpha]_{c\to 0} = \{\alpha\}$[190]。显然，$\{\alpha\}$ 只能通过计算求得，因为在实验中，当浓度减小到零时，旋光性必然会消失。

内禀旋光度就是不存在溶质-溶质相互作用体系的比旋光度。然而，在 $\{\alpha\}$ 中，溶质-溶剂的相互作用却达到了最大，并且随溶剂的不同，$\{\alpha\}$ 也显著不同，例如尼古丁(图 12.52)。既然在 0% 的溶质处明显地为 $\alpha = 0°$，那么低浓度时的值就一定得需要外推(而求得)。相反，随着溶质浓度的增大，溶质-溶质间的相互作用便成为主要作用，溶剂的影响最终消失：$\{\alpha\}_{c\to 100} = [\alpha]_{纯}$(无溶剂)将成为一个对所有溶剂都相同的常数。

最近，关于(S)-2-苯基丙醛，$CH_3CH(C_6H_5)CH{=}O$ 比旋光度值的报道清楚地表明：在苯溶液中，即使在相对低的浓度($c = 1 \sim 4$)下，当浓度加倍时，$[\alpha]_D$ 以 1%～2% 的数量级发生变化(表 12.3)[213]。因此，旋光纯度的精确测定不仅取决于旋光度的仔细测量，还取决于将实验所测得的 $[\alpha]$ 值与在同一溶剂、同一温度和同一浓度下测定的文献参考 $[\alpha]$ 值进行比较[213]。还要提醒读者，$[\alpha]_D$ 可以反映对映体组成，但未必是线性相关(Horeau 效应；参阅 6.5.3 节)的[214]。

表 12.3 稀释对于(*S*)-2-苯基丙醛$[\alpha]_D$的影响[1,2)]

浓度/(g/100 mL)[3)]	$[\alpha]_D^{25}$	$[\alpha]_D^{21}$
纯	161.8	166.6
46.43	177.9	182.2
18.57	190.5	195.4
9.29	196.6	201.9
7.43	202.7	207.9
3.72	205.8	211.3
1.49	209.1	214.7

1) 经 G. Consiglio, L. I. Flowers 和 C. U. Pittman, Jr. 允许引用，*J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1983**, 612。版权 © Royal Society of Chemistry, Science Park, Milton Road, Cambridge CB4 4WF UK.

2) 旋光纯度 68%。

3) 苯溶液。

12.5.2 经验规则及相关：旋光度的计算

自从对光学活性由简单的好奇转入研究其应用后，人们便开始努力计算与结构和构型有关联的旋光度数值和符号。

结构与旋光能力之间的最早的关联之一便是 Walden 关联。Walden 观察到在稀溶液中非对映异构盐的摩尔旋光度是组分离子的性质的加和[13,215]。对从非对

映异构体盐，如那些从拆分中获得的盐的摩尔旋光度的算数处理，人们便可以估算出以这些盐作为中间过程的拆分的对映纯度。

类似地，包结化合物的摩尔旋光度也被认为是主体和客体摩尔旋光度性质的加和。在这两种情形里，当发生强的分子间相互作用时，将不一定会获得旋光度的加和性。

对于共价化合物，早期的相关尝试也利用这样一个概念：含有几个手性中心的化合物的旋光度可能由来自各手性中心的旋光度相加而得。这个概念被融合到 van't Hoff 的经验性"旋光度叠加原理"中，即在一个手性化合物中，各手性中心对摩尔旋光度具有独立的贡献[216,217]。这一概念被成功地应用在非常有限的化合物中。

根据 van't Hoff 规则确定了 **37**(图 12.55)的非对映异构(R)-O-甲基扁桃酸酯的相对构型。酯分子中的八氢化萘部分对比旋光度的贡献从(+)-二氢洛伐他汀 **38** 和内酯 **39**(图 12.56)的旋光度值估算而得，大约为 100(148.6 − 48.8)，也已经知道，单独的(R)-O-甲基扁桃酸酯部分的旋光度很强，而且正的[(S)-(−)-甲基-O-甲基扁桃酸酯]的$[\alpha]_D^{25}$为 −124[218]。因此，酯中的八氢化萘部分的构型归属为 ±75，而 O-甲基扁桃酸酯为 +55(分别为图 12.55 中的 **B** 和 **A**)[219]。这些归属被化学相关所证实。

> 当对摩尔旋光度做出贡献的立体中心相距较近时，van't Hoff 规则可能会无效("邻近作用"限制)。然而，当如前例所示的立体中心被几个饱和原子所隔离时，此规则会很适用[53]。

37　$[\alpha]_D$ −19.9　$[\alpha]_D$ +130

A + **B** = +130
A − **B** = −20

A = +55 (来自扁桃酸酯部分)
B = +75 (来自八氢化萘部分)

图 12.55　van't Hoff 的"旋光叠加原理"的应用
左边两个方程式的联立解给出了右边 **A** 和 **B** 的值。相对构型的确定依赖于旋光度 **A** 和 **B** 的正确归属(参阅文中的讨论)[219]

除了 van't Hoff 的"旋光叠加原理"以外，还有另外一个经验性规则，Freudenberg 的"移动规则"(也被命名为转移规则)[220]，此规则在确定化合物对(可以通过

38
[α]D + 148.6

39
[α]D + 48.8

图 12.56 (+)-二氢洛伐他汀 **38** 和内酯 **39** 的旋光度值

检测这些化合物对在经历化学变化，如衍生化时的摩尔旋光度符号和数值的变化）的相对构型中被认为相当可靠。Freudenberg[220]、Lowry[221]、Eliel[53]、Barrett[96]和 Potapov[222]给出了相应的解释。关于在碳水化合物中的应用，可参阅 Eliel 等[223]。另外一个将特定官能团类型（烯丙醇、氨基酸、内酯、核苷、糖）的旋光度符号和它们的构型相关联的经验规则，见 Snatzke[224]。

从结构式预测旋光度值大小的经验和半经验处理已经发展起来，它基于可极化性和 20 世纪 30 年代初发展起来的单-电子理论（概括见 Charney）[35]。这些理论的目的也是根据在单一波长下实验测定的旋光度值符号来预测结构。一个用于糖化合物旋光性计算的新的半经验理论可以说明该领域的最新发展[225,226]。手性光学性质的从头计算现在仅仅局限于像反式-1,2-二甲基环丙烷这样的小分子（参阅 12.4.1 节）[227]。虽然在本书中不可能审查这几个手性旋光能力的理论，甚至不可能对上面间接提到的所有处理（方法）都做一一介绍，但我们至少可以详细阐述一种最成功的、并且对有机化学家也是很易理解的经验方法，这便是 Brewster[7,228~230]经验方法。Brewster 模型适于在旋光性的偶合振动理论框架内使用（参阅 12.4.3 节）。自从它问世以来，尽管是以改良的形式出现，但仍已被运用了约 30 年。

读者将会回忆起：光学活性是由于手性化合物的非外消旋样品呈现圆双折射而发生（参阅 12.2 节）的。既然折射率与分子中原子和基团的可极化性有关，即与这些分子的组成对电场变形和它们的相对位置的敏感性有关，那么，手性分子的旋光能力与可极化性有关也就不使我们感到吃惊了[7]。

正如早期 Whiffen[231]所提到的，Brewster 的最初构想也是经验性地将手性旋光能力分为两个部分：由与不对称原子（它也被称之为原子不对称性）相连的原子的可极化性差异引起的对旋光的贡献和由构象不对称性而引起的对旋光的贡献（参阅下文）[228]。现在，我们分别将这些贡献归因于局部手性和构象手性。

既然原子和构象的不对称性都可以被用来描述可极化性的手性螺旋模型，那么二者在构象易变的分子中都会对摩尔旋光度做出贡献。尽管没有简单的方法来

估计它的大小(参阅下文),然而来自原子不对称组分的贡献是很小的,尤其当和不对称原子相连的两个原子的可极化性相等或几乎相等时[232]。

其分子采取如图 12.57(b)所示模型的分子,这里取代基 A 至 D 是具有一般圆柱形对称性或锥体对称性(平均对称性,参阅 4.4 节)的原子或小基团,当连接原子的可极化性顺序为 A>B>C>D 时,则该化合物的绝对构型如图 12.57(a)所示,是右旋的。可极化性顺序由原子折射来确定。当连接原子处于 C≡C 和 C═C 中时,原子的折射以基团折射率值的一半来计算(后者标以 *;在 CN、C_6H_5 和 CO_2H 中其分配更为复杂):I (13.954)>Br(8.741)>SH (7.729)>Cl(5.844)>C≡C (3.580=7.159* /2)>CN(3.580, 5.459*)>C═C (3.379=6.757* /2)>C_6H_5 (3.379=6.757/2)>CO_2H(3.379;4.680*)>CH_3(2.591)>NH_2(2.382)>OH (1.518)>H(1.028)>D(1.004)>F(0.81)。例如,根据此规则,(*R*)-乙醇-1-*d* 被预测在 589 nm 处为右旋($[\Phi]_D>0$)。这与实验相符[233]。

如果可极化性次序是A>B>C>D,则$[\Phi]_D$ = > 0。

图 12.57 (a) 在一个呈现原子不对称性的体系中旋光度符号的预测;(b) Fischer 投影;(c) 对乙醇-1-*d* 的应用

然而,这个可极化性顺序在确定旋光度方面是不够充分的,因为已经证明,可极化性受连接原子本性的影响;例如,NH_2 和 OH 处于苯基的 α 位时[53],它们必须排在连接原子为碳原子(C≡C、CN、C_6H_5、C═C、CO_2H、CH_3)的基团的前面。而且,如果两个基团可以发生分子内相互作用(例如,通过氢键合),那么将存在一个对旋光度值的构象不对称贡献(参阅下文)。如果原子不对称性和构象非对称性组分(后者最初叫构象不对称性)预测的旋光度方向相同,那么,图 12.57 仍能给出准确的构型。然而,如果这两部分预测的旋光度符号正好相反,那么,该模型就可能会导致不确定的结果。乳酸即为后一种情形的例子(图 12.58)。

(+) 预测 (−) 预测 实测: $[\Phi]_D$ −2

图 12.58 分子内氢键对乳酸摩尔旋光度的影响

观察到的乳酸旋光度是:$[\Phi]_D$ −2(*c* 1.24,水),然而,其钠盐却是右旋的

Brewster[228~230]已经提出一个构象非对称性对旋光度符号和其近似值贡献的令人感兴趣的经验方法。

丙二烯和亚烷基环烷烃(参阅第 13 章)的构型可以通过 Lowe[234]规则来预测,至少可对那些取代基不会对构象非对称性造成贡献的结构进行预测(图 12.59),它们的摩尔旋光度可以通过 Brewster 的螺旋模型来计算[7]。

图 12.59 运用 Lowe 规则预测的丙二烯(a)的绝对构型

在 (a) 中所显示的模型,相应于 Newman 标注法的 (b);如果可极化顺序为 X＞Y,A＞B(右手螺旋),则在 589 nm 处它为右旋;如果 X 和 Y 的可极化顺序颠倒,则为左旋

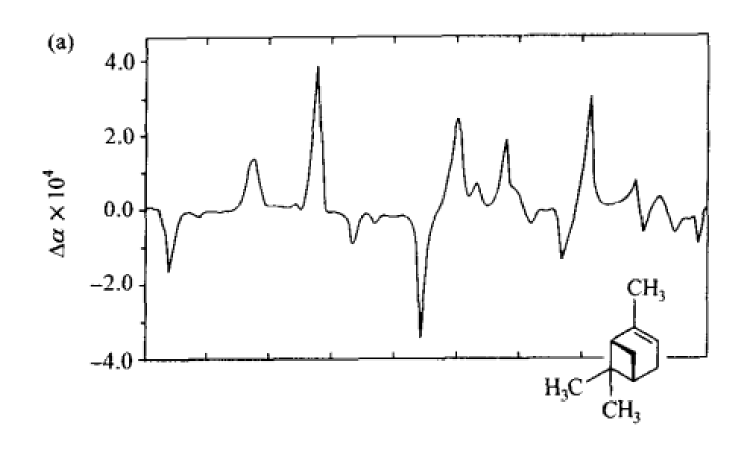
12.6 振动光学活性

振动旋光色散现象、振动圆二色性(VCD)以及 Raman 光学活性(ROA)都是偏振 IR 辐射与手性物质发生作用的明显表现。这三种光谱技术共同构成了振动光学活性(vibrational optical activity,VOA)[19,235,236]。

很少有红外 ORD 测定方法的报道[237,238]。另外,VCD 以及相对较少的 ROA 数据正在被越来越频繁地报道。到 1992 年为止,VCD 的测定法仍在自制的色散光谱仪或改良的傅里叶变换 IR (FTIR)光谱仪上[235,239]进行。

振动光学活性起因于手性分子的电子基态所发生的振动跃迁。振动圆二色性光谱通常以许多良好分辨率的谱带(CE)为特征,而这些谱带与能够在 IR 光谱区域内吸收的许多非对称振动运动的存在相一致;但并不是所有的 IR 带都能在 VCD 光谱中找到对应部分。在一特定的光谱区域内,VCD 通常比 IR 光谱更简单[240]。一个典型的 VCD 光谱如图 12.60 所示。与电子跃迁的 CD 光谱一样,VCD 光谱通常以 $\Delta\varepsilon$ 的横坐标单位来记录。

相对于 CD,VCD 的优越性可以通过由乙酰乳酸脱羧酶催化的外消旋 3-羟基-2-丁酮,$CH_3COCH(OH)CH_3$(图 12.61, **42**)的质子交换非常清晰地得以阐述。在 D_2O 中,观察到立体源中心处的质子交换在 50% 的转化处停止;相对于手性酮的典型的强负 CD 谱带,在(*R*)-(－)-3-羟基-2-丁酮中所观察到的交换反应产物(图



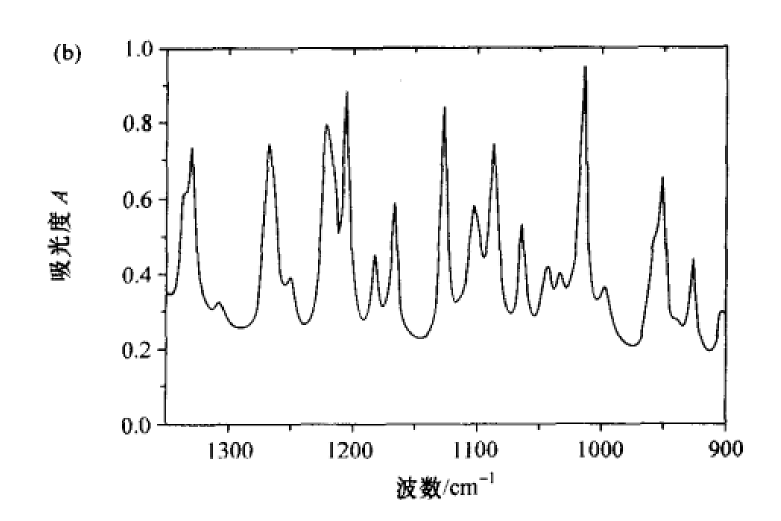


图 12.60　在中红外区域内(−)-α-蒎烯的光谱

(a) VCD;(b) 各向同性 IR。纵坐标单位是 IR 的吸光度(**A**)和左、右圆偏振辐射的吸光度差，

对于 VCD, $\Delta A = A_L - A_R$

[自 L. A. Nafie 的私人通讯联系,1992. 经允许重新制作]

12.61)在 290 nm 处(与羰基 n-π^* 跃迁有关)[240]却仅出现一个很弱的负 CE。这一结果归因于这样一个事实:反应产物是一个具有几乎相等但相反 CD 曲线的两个化合物 1:1 的混合物。

另外,通过 VCD 来考察 ν_{C-D}区域,在 2050～2200 cm^{-1}范围内发现了几个负的 CE。显然产物混合物不是外消旋的,这和由电子 CD 光谱中推断出的结论相矛盾[人们曾猜想,由(S)-3-羟基-2-丁酮 **42b** 和(R)-3-羟基-2-丁酮-d **43a** 按 50:50 所形成的混合物在任何波长处都几乎没有旋光度值;然而,由于 **42** 和 **43** 的 IR 光谱不同,它们能够在 VCD 光谱中被识别出来]。H-D 交换也一定是立体选择性的:只有(R)-3-羟基-2-丁酮会发生交换,生成构型保持的 3-羟基-2-丁酮-d **43a** (**43a** 是 **42b** 的所谓同位素异构体),同样的产物在光谱的 ν_{C-D}区域内会呈现正的

43

H_3C (42a: O, CH_3, H, OH) + H_3C (42b: O, CH_3, HO, H) ⟶ H_3C (43a: O, CH_3, D, OH) + H_3C (43b: O, CH_3, HO, H)

42a 42b 43a 43b

图 12.61 3-羟基-2-丁酮中的质子交换

VCD,这是由于未反应的(*S*)-3-羟基-2-丁酮 **42b** 的强度大约为纯 **42a** 的一半所致[241]。

参考文献

[1] Kelvin, Lord (W. Thompson). *The Second Robert Boyle Lecture* in J. Oxford Univ. Junior Scientific Club, **1894**, [18], 25.

[2] Prelog, V. *Proc. K. Ned. Akad. Wet*. **1968**, *B71*, 108.

[3] Weiss, U. *Experientia* **1968**, *24*, 1088.

[4] Mislow, K. *Introduction to Stereochemistry*, Benjamin, New York, 1965.

[5] Lambert, J. B., Shurvell, H. F., Lightner, D. A., and Cooks, R. G. *Introduction to Organic Spectroscopy*, Macmillan, New York, 1987.

[6] Snatzke, G. *Chem. Unserer Zeit* **1981**, *15*, 78.

[7] Brewster, J. H. *Top. Stereochem*. **1967**, *2*, 1.

[8] Harada, N. and Nakanisi, K. *Circular Dichroic Spectroscopy-Exciton Coupling in Organic Stereochemistry*, University Science Books, Mill Valley, CA, 1983.

[9] IUPAC. "Basic Terminology of Stereochemistry (III.1)," *Pure App. Chem*. **1996**, *68*, 2193.

[10] Feynman, R. P., Leighton R. B., and Sands, M. *The Feynman Lectures on Physics*, Vol. I, Addison-Wesley, Reading, MA, 1963.

[11] Izumi, Y. and Tai, A. *Stereo-Differentiating Reactions*, Kodansha, Tokyo, and Academic, New York, 1977.

[12] Mislow, K. and Bickart, P. *Isr. J. Chem*. **1976**, *15*, 1.

[13] Jacques, J., Collet, A., and Wilen, S. H. *Enantiomers, Racemates and Resolutions*, Wiley, New York, 1981.

[14] Cotton, A. *Competes Rendus* **1895**, *120*, 989, 1044; *Ann. Chim. Phys*. **1896**, *8*[7], 347. Bootsma, G. A. and Schoone, J. C. *Acta Crystallogr*. **1967**, *22*, 522.

[15] Djerassi, C. and Klyne, W. *Proc. Chem. Soc. London* **1957**, 55.

[16] Lowry, T. M. *Optical Rotatory Power*, Dover, New York, 1964; this is a reprint of the book originally published in 1935 by Longmans, Green and Co., London.

[17] Crabbé, P. and Parker, A. C. "Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism," in Weissberger, A. and Rossiter, B. W., eds., *Physical Methods of Chemistry*, Part IIIC, *Techniques of Chemistry*, Vol. 1, Wiley, New York, 1972, Chap. 3.

[18] Lambert, J. B., Shurvell, H. F., Verbit, L., Cooks, R. G., and Stout, G. H. *Organic Structural Analysis*, Part 3, Macmillan, New York, 1976.

[19] Mason, S. F. *Molecular Optical Activity and the Chiral Discriminations*, Cambridge University Press, Cambridge, UK, 1982.

[20] Djerassi, C. *Optical Rotatory Dispersion: Applications to Organic Chemistry*, McGraw-Hill, New York, 1960.

[21] Moffitt, W. and Moscowitz, A. *J. Chem. Phys.* **1959**, *30*, 648.

[22] Moscowitz, A. *Tetrahedron* **1961**, *13*, 48.

[23] Emeis, C. A., Ooosterhoff, L. J., and De Vries, G. *Proc. R. Soc. London A* **1967**, *297*, 54.

[24] Mislow, K. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1962**, *93*, 459, and references cited therein.

[25] Crabbé, P. "An Introduction to Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichrois in Organic Chemistry," in Snatzke, G., ed., *Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism in Organic Chemistry*, Heyden, London, 1967, Chap. 1.

[26] Scopes, P. M. *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* **1975**, *32*, 167.

[27] Sjöberg, B., through Djerassi, C. *Optical Rotatory Dispersion*, McGraw-Hill, NewYork, 1960, p. 236.

[28] Nakanishi, K., Berova, N., and Woody, R. W., eds., *Circular Dichroism: Principles and Applications*, Second ed., Wiley-VCH, New York, 2000, and chapters therein.

[29] Purdie, N. and Brittain, H. G., eds. *Analytical and Applications of Circular Dichroism*, Elsevier, Amsterdam, 1994, and chapters therein.

[30] Dugundiji, J., Marquarding, D., and Ugi, I. *Chem. Sci.* **1976**, *9*, 74.

[31] Snatzke, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 363.

[32] Snatzke, G. *Pure Appl. Chem.* **1979**, *51*, 769.

[33] Ciardelli, F. and Salvadori, P., eds. *Fundamental Aspects and Recent Developments in Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism*, Heyden, London, 1973.

[34] Kuhn, W. *Trans. Faraday Soc.* **1930**, *26*, 293.

[35] Charney, E. *The Molecular Basis of Optical Activity. Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism*, Wiley, New York, 1979.

[36] Beychok, S. *Science* **1966**, *154*, 1288.

[37] Carmack, M. and Neubert, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 7134.

[38] Legrand, M. and Rougier, M. J. "Application of the Optical Activity to Stereochemical Determinations," in Kagan, J. B., ed., *Stereochemistry, Fundamentals and Methods*, Vol. 2, Thieme, Stuttgart, Germany, 1977, p. 33.

[39] Linderberg, J. and Michl, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 2619.

[40] Snatzke, G. "Chiroptical Properties of Organic Compounds: Chirality and Sector Rules," in Mason, S. F., ed., *Optical Activity and Chiral Discrimination*, Reidel, Dordrecht, The Netherlands, 1979, p. 25.

[41] Schellman, J. A. *Acc. Chem. Res.* **1968**, *1*, 144.

[42] Crabbé, P. *ORD and CD in Chemistry and Biochemistry: An Introduction*, Academic Press, New York, 1972.

[43] Snatzke, G. and Snatzke, F. "Chiroptische Methoden," in Kienitz, H., Bock, R., Fresenius, W., Hu-

ber, W., and Tolg, G., eds., *Analytiker-Taschenbuch*, Vol. 1, Springer, Berlin, 1980, p. 217.
[44] Kirk, D. N. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 777.
[45] Barton, D. H. R. *Experientia* **1950**, *6*, 316.
[46] Djerassi, C., Foltz, E. W., and Lippman, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 4354.
[47] Djerassi, C. *Steroids Mode It Possible*, American Chemical Society, Washington, DC, 1990.
[48] Djerassi, C. *Proc. Chem. Soc. London* **1964**, 314.
[49] Klyne, W. and Kirk, D. N. "The Carbonyl Chromophore: Saturated Ketones," in Ciardelli, F. and Salvadori, P., eds., *Fundamental Aspects and Recent Developments in Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism*, Heyden, London, 1973, Chap. 3.1.
[50] Djerassi, C., and Klyne, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1506.
[51] Djerassi, C., Osiecki, J., Riniker, R., and Riniker, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 1216.
[52] Djerassi, C. and Staunton, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 736.
[53] Eliel, E. L. *Stereochemistry of Carbon Compounds*, McGraw-Hill, New York, 1962.
[54] Djerassi, C., Geller, L. E., and Eisenbraun, E. J. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 1.
[55] Djerassi, C., Finch, N., and Mauli, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4997.
[56] Moffift, W., Woodward, R. B., Moscowitz, A., Klyne, W., and Djerassi, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4013.
[57] Lightner, D. A. and Toan, V. V. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 210.
[58] Djerassi, C. *Tetrahedron* **1961**, *13*, 13.
[59] Klyne, W. and Kirk, D. N. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 1483.
[60] Kirk, D. N. *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1976**, 2171.
[61] Lightner, D. A., Chang, T. C., and Horwitz, J. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 3019; *ibid.* **1978**, 696.
[62] Numan, H. and Wynberg, H. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2232.
[63] Sundararaman, P. and Djerassi, C. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 2457; *ibid*, **1979**, 4120.
[64] Sundararaman, P., Barth, G., and Djerassi, C. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5231.
[65] Lee, S.-F., Barth, G., and Djerassi, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4784. Barth, G. and Djerassi, C. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 4123.
[66] Partridge, J. J., Chadha, N. K., and Uskokovic, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 532.
[67] Ripperger, H. Z. *Chem.* **1977**, *17*, 250.
[68] Kirk, D. N. and Klyne, W. *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1974**, 1076.
[69] Bouman, T. D. and Lightner, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 3145.
[70] Lightner, D. A., Crist, B. V., Kalyanam, N., May, L. M., and Jackman, D. E. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3507.
[71] Lightner, D. A., Chang, T. C., Hefelfinger, D. T., Jackman, D. E., Wijekoon, W. M. D., and Givens, J. W. III, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7499.
[72] Gorthey, L. A., Samori, B., Fuganti, C., and Grasselli, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 471.
[73] Rodgers, S. L., Kalyanam, N., and Lightner, D. A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 1040.
[74] Snatzke, G., Ehrig, B., and Klein, H. *Tetrahedron* **1969**, *25*, 5601.
[75] Jacobs, J. J. C. and Havinga, E. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 135.
[76] Lightner, D. A. and Wijekoon, W. M. D. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 306.
[77] Wilson, S. R. and Cui, W. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 6047.

[78] Deutsche, C. W., Lightner, D. A., Woody, R. W., and Moscowitz, A. *Ann. Rev. Phys. Chem.* **1969**, *20*, 407. See also ref. 79.

[79] Mislow, K. and Siegel, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3319.

[80] Mislow, K., Glass, M. A. W., Moscowitz, A., and Djerassi, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2771.

[81] Moscowitz, A. *Adv. Chem. Phys.* **1962**, *4*, 67.

[82] Bunnenberg, E., Djerassi, C., Mislow, K., and Moscowitz, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 2823.

[83] Hoffmann, R. W., Ladner, W., Steinbach, K., Massa, W., Schmidt, R., and Snatzke, G. *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 2786.

[84] Snatzke, G. *Chem. Unserer Zeit* **1982**, *16*, 160.

[85] Schippers, P. H. and Dekkers, H. P. J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 79.

[86] Moscowitz, A., Charney, E., Weiss, U., and Ziffer, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4661.

[87] Weiss, U., Ziffer H., and Charney, E. *Tetrahedron* **1965**, *21*, 3105.

[88] Koolstra, R. B., Jacobs, H. J. C., and Dekkers, H. P. J. M. *Croat. Chem. Acta* **1989**, *62*, 115.

[89] Snatzke, G., Kovats, E., and Ohloff, G. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 4551.

[90] Burghstahler, A. W., Ziffer, H., and Weiss, U. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4660.

[91] Davydov, A. S. *Theory of Molecular Excitons*, Kasha, M. and Oppenheimer, M., Jr. (translators), McGraw-Hill, New York, 1962.

[92] Harada, N. and Nakanishi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 3989.

[93] Harada, N., Ochiai, N., Takada, K., and Uda, H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 495.

[94] Harada, N. and Nakanishi, K. *Acc. Chem. Res.* **1972**, *5*, 257 .

[95] Mason, S. F. *Proc. Chem. Soc. London* **1962**, 362.

[96] Barrett, G. C. "Applications of Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism," in Bentley, K. W. and Kirby, G. W., eds., *Techniques of Chemistry*, Vol. IV, 2nd ed., Part I, Wiley, New York, 1972, Chap. 8. Smith, H. E. *Chem. Rev.* **1983**, *83*, 359.

[97] Collet, A. and Gottarelli, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 204. Snatzke, F. and Snatzke, G. *Fresenius' Z Anal. Chem.* **1977**, *285*, 97.

[98] Canceill, J., Collet, A., Gabard, J., Gottarelli, G., and Spada, G. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1299. Dorffling, K. *Naturwissenschaften* **1967**, *54*, 23.

[99] Cornforth, J. W., Milborrow, B. V., and Ryback, G. *Nature (London)* **1966**, *210*, 627.

[100] Snatzke, G. and Vertesy, L. *Monatsh. Chem.* **1967**, *98*, 121.

[101] De Weerd, R. J. E. M., van Hal, H. M. P. J., and Buck, H. M. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3413.

[102] Drake, A. F., Gould, J. M., and Mason, S. F. *J. Chromatogr.* **1980**, *202*, 239.

[103] Salvadori, P., Rosini, C., and Bertucci, C. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 5050.

[104] Zandomeneghi, M., Cavazza, M., and Pietra, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7261.

[105] Cavazza, M., Festa, D., Veracini, C. A., and Zandomeneghei, M. *Chirality* **1991**, *3*, 257.

[106] Nakanishi, K., Kasai, H., Cho, H., Harvey, R. G., Jeffrey, A. M., Jennette, K. W., and Weinstein, I. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 258.

[107] Menger, F. M. and Boyer, B. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1826.

[108] Moscowitz, A., Wellman, K., and Djerassi, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3515.
[109] Blauer, G. *Isr. J. Chem.* **1983**, *23*, 201.
[110] Lightner, D. A., Gawronski, J. K., and Wijekoon, W. M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6354.
[111] Lightner, D. A., Gawronski, J. K., and Gawronska, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2456.
[112] Lightner, D. A., Reisinger, M., and Landen, G. L. *J. Biol. Chem.* **1986**, *261*, 6034.
[113] Lightner, D. A., Reisinger, M., and Wijekoon, W. M. D. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5391.
[114] Lightner, D. A., McDonagh, A. F., Wijekoon, W. M. D., and Reisinger, M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3507.
[115] Moscowitz, A., Krueger, W. C., Kay, I. T., Skewes, G., and Bruckenstein, S. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1964**, *52*, 1190.
[116] Sjöberg, B. "Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism of Chromophoric Derivatives of Transparent Compounds," in Snatzke, G., ed., *Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism in Organic Chemistry*, Heyden, London, 1967, Chap. 11.
[117] Halpern, B., Patton, W., and Crabbé P. *J. Chem. Soc.* (*B*) **1969**, 1143.
[118] Crabbé, P. *Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism in Organic Chemistry*, Holden-Day, San Francisco, 1967; see especially Chap. 11.
[119] Crabbé, P. *Applications de la Dispersion Rotatooire Optique et du Dichorisme Circulaire Optique en Chimie Organique*, Gauthers Villars, Paris, 1968.
[120] Reeves, R. E. *Adv. Carbohydrate Chem.* **1951**, *6*, 107.
[121] Reeves, R. E. "Optical Rotations in Cuprammonium Solutions for Configurational and Conformational Studies," in Whistler, R. L., ed., *Methods in Carbohydrate Chemistry*, Vol. V, Academic, New York, 1965, p. 203.
[122] Bukhari, S. T. K., Guthrie, R. D., Scott, A. I., and Wrixon, A. D. *Tetrahedron* **1970**, *26*, 3653.
[123] Nelson, W. L., Wennerstrom, J. E., and Sankar, S. R. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1006.
[124] Nelson, W. L. and Bartels, M. J. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1574.
[125] Dillon, J. and Nakanishi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5409, 5417.
[126] Frelek, J., Konowal, A., Piotrowski, G., Snatzke, G., and Wagner, U. "Absolute Configuration of Natural Products from Circular Dichroism," in Atta-ur-Rahman and Le Quesne, P. W., eds., *New Trends in Natural Products Chemistry 1986*; *Studies in Organic Chemistry*, Vol. 26, Elsevier, Amsterdam, The Netherlands, 1986, p. 477.
[127] Frelek, J., Majer, Z., Perkowska, A., Snatzke, G., Vlahov, I., and Wagner, U. *Pure Appl. Chem.* **1985**, *57*, 441.
[128] Garards, M. and Snatzke, G. *Tetrahedron*: *Asymmetry* **1990**, *1*, 221.
[129] Brown, G. H. and Crooker, P. P. *Chem. Eng. News* **1983**, *61* [Jan. 31] 24.
[130] Solladié, G. and Zimmerman, R. G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 348.
[131] Saeva, F. D: and Wysocki, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 5928.
[132] Saeva, F. D., Sharpe, P. E., and Olin, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7656, 7660.
[133] Friedel, G. *Ann. Phys.* (*Paris*) **1922**, *18* [9], 273.
[134] Korte, E. H., Schrader, B., and Bualek, S. *J. Chem. Res. Synopsis* **1978**, 236; *Miniprint* **1978**,

3001.

[135] Gottarelli, G., Spada, G. P., and Solladié, G. *Nouv. J. Chim.* **1986**, *10*, 691.

[136] Gottarelli, G., Samori, B., Fuganti, C., and Grasselli, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 471.

[137] Gaubert, P. C. R. *Hebd. Seances Acad. Sci.* **1939**, *208*, 43.

[138] Solladié, G. and Gottarelli, G. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 1425.

[139] Goodman, M., Verdini, A. S., Choi, N. S., and Masuda, Y. *Top. Stereochem.* **1970**, *5*, 69.

[140] Scheraga, H. A. *Chem. Rev.* **1971**, *71*, 195.

[141] Ciardelli, F., et al., "Circular Dichroism and Optical Rotatory Dispersion in Polymer Structure Analysis," in Hummel, D. O., ed., *Proceedings of the Fifth European Symposium on Polymer Spectroscopy, 1978*, Verlag Chemie, Weinheim, Germany, 1979, pp. 181-216. Jirgensons, B. *Optical Activity of Proteins and Other Macromolecules*, 2nd ed., Springer, New York, 1973.

[142] Sélégny, E., ed. *Optically Active Polymers*, Reidel, Dordrecht, The Netherlands, 1979.

[143] Johnson, W. C., Jr. "Circular Dichroism and Its Empirical Application to Biopolymers," in Glick, D., ed., *Methods of Biochemical Analysis*, Vol. 31, Wiley, New York, 1973, p. 61.

[144] Urry, D. W. "Absorption, Circular Dichroism and Optical Rotatory Dispersion of Polypeptides, Proteins, Prosthetic Groups, and Biomembranes," in Neuberger, A. and Van Deenen, L. L. M., eds., *Modern Physical Methods in Biochemistry*, Part A, *New Comprehensive Biochemistry*, Vol. 11A, Elsevier, Amsterdam, The Netherlands, 1985, Chap. 4.

[145] Cantor, C. R. and Schimmel, P. R. *Biophysical Chemistry Part II: Techniques for the Study of Biological Structure and Function*, Freeman, San Francisco, 1980, Chap, 8. Woody, R. W. "Circular Dichroism of Peptides," in Udenfriend, S. and Meienhofer, J., eds., *The Peptides*, Academic Press, New York, Vol. 7, Hruby, V. J., ed., Chap. 2.

[146] Blout, E. R. and Stryer, L. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1959**, *45*, 1591.

[147] Regan, L. and DeGrado, W. F. *Science* **1988**, *241*, 976.

[148] Doty, P. *Sci. Am.* **1957**, *197* [Sept.], 173.

[149] Yang, J. T., Wu C.-S., and Martinez, H. M. "Calculation of Protein Conformatioh from Circular Dichroism," in Hirs, C. H. W. and Timasheff, S. N., eds., *Methods in Enzymology*, Vol. 130, Academic Press, New York, 1986, p. 208.

[150] Greenfield, N., Davidison, B., and Fasman, G. D. *Biochemistry* **1967**, *6*, 1630.

[151] Greenfield, N. and Fasman, G. D. *Biochemistry* **1969**, *8*, 4108.

[152] Chang, T. C., Wu, C.-S. C., and Yang, J. T. *Anal. Biochem.* **1978**, *91*, 13.

[153] Freifelder, D. *Phystcal Biochemistry: Applications to Biochemistry and Molecular Biology*, Freeman, San Francisco, 1976, Chap. 16.

[154] Brahms, S. and Brahms, J. *J. Mol. Biol.* **1980**, *138*, 149.

[155] Saxena, V. P. and Wetlaufer, D. B. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1971**, *68*, 969.

[156] Tinoco, I., Jr. "Circular Dichroism of Polymers: Theory and Practice, "in Selégny, E., ed., *Optically Active Polyomers*, Reidel, Dordrecht, The Netherlands, 1979, p. 1.

[157] Urata, H., Shinohara, K., Ogura, E., Ueda, Y., and Akagi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8174.

[158] Goodman, M. *Top. Stereochem.* **1967**, *2*, 73.

[159] Farina, M. *Top. Stereochem.* **1987**, *17*, 1.

[160] Coates, G. W. and Waymouth, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6270.
[161] Green, M. M. and Garetz, B. A. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2831.
[162] Vogl, O. and Jaycox, G. D. *Polymer* **1987**, *28*, 2179.
[163] Bovey, F. A. *Chain Structure and Conformation of Macromolecules*, Academic Press, New York, 1982, Chap. 7.
[164] Nolte, R. J. M. and Drenth, W. "Atropisomeric Polymers," in Fontanille, M. and Guyot, A., eds., *Recent Advances in Mechanistic and Synthetic Aspects of Polymerization*, Reidel, Dordrecht, The Netherlands, 1987, p. 451 ff.
[165] van Beijnen, A. J. M., Nolte, R. J. M., Drenth, W., and Hezemans, A. M. F. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 2017.
[166] Drenth, W. and Nolte, R. J. M. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 30.
[167] Green, M. M., Gross, R. A., Schilling, F. C., Zero, K., and Crosby, C., III. *Macromolecules* **1988**, *21*, 1839.
[168] Kamer, P. C. J., Nolte, R. J. M., and Drenth, W. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 1789.
[169] Okamoto, Y., Suzuki, K., Ohta, K., Hatada, K., and Yuki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4763.
[170] Cram. D. J. and Sogah, D. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 8301.
[171] Okamoto, Y., Nakano, T., and Hatada, K. *Polym. J.* (*Tokyo*) **1989**, *21*, 199.
[172] Bur, A. J. and Fetters, L. J. *Chem. Rev.* **1976**, *76*, 727.
[173] Khatri, C. A., Andreola, C., Peterson, N. C., and Green, M. M. 204th American Chemical Society National Meeting, Washington, DC, August 1992, Polymer Division Preprints.
[174] Green M. M. Park, J.-W., Sato, T., Lifson, S., Selinger, R. L. B., and Selinger *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3138.
[175] Lifson, S., Andreola, C., Peterson, N. C., and Green, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8550.
[176] Green, M. M., Lifson, S., and Teramoto, A. *Chirality* **1991**, *3*, 285. See also Green, M. M. "A Model for How Polymers Amplify Chirality," Chapter 17 in ref. 28.
[177] Pino, P. "Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichorism in Conformational Analysis of Synthetic High Polymers," in Ciardelli, F. and Salvadori, P., eds., *Fundamental Aspects and Recent Developments in Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism*, Heyden, London, 1973, Chap. 4.4.
[178] Ciardelli, F. and Salvadori, P. *Pure Appl. Chem.* **1985**, *57*, 931.
[179] Mannschreck, A., Eiglsperger, A., and Stühler, G. *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 1568.
[180] Mannschreck, A. *Chirality* **1992**, *4*, 163.
[181] Pirkle, W. H., Sowin, T. J., Salvadori, P., and Rosini, C. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 826.
[182] Lloyd, D. K. and Goodall, D. M. *Chirality*, **1989**, *1*, 251.
[183] Yeung, E. S., Steenhoek, L. E., Woodruff, S. D., and Kuo, J. C. *Anal. Chem.* **1980**, *52*, 1399.
[184] Salvadori, P., Bertucci, C., and Rosini, C. *Chirality* **1991**, *3*, 376.
[185] Bobbitt, D. R. and Yeung, E. S. *Anal. Chem.* **1984**, *56*, 1577.
[186] Bobbitt, D. R. and Yeung, E. S. *Anal. Chem.* **1985**, *57*, 271.
[187] Yeung, E. S. *Acc. Chem. Res.* **1989**, *22*, 125.
[188] Mannschreck, A., Mintas, M., Becher, G., and Stühler, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**,

19, 469.

[189] Lyle, G. G. and Lyle, R. E. "Polarimetry," in Morrison, J. D., ed. *Asymmetric Synthesis*, Vol. 1, Academic Press, New York, 1983, Chap. 2.

[190] Heller, W. and Curmé, H. G. "Optical Rotation-Experimental Techniques and Physical Optics, " in Weissberger, A. and Rossiter, B. W., eds., *Physical Methods of Chemistry*, Part IIIC, *Techniques of Chemistry*, Vol. I, Weissberger, A., ed., Wiley, New York, 1972, Chap. 2.

[191] Itoh, T. "Quality of Amino Acids" in Kaneko, T., Izumi, Y., Chibata, I., and Itoh, T., eds., *Synthetic Production and Utilization of Amino Acids*, Kodansha, Tokyo and Wiley, New York, 1974, Chap. 5.

[192] Arjona, O., Pérez-Ossorio, R., Pérez-Rubalcaba, A., Plumet, J., and Santesmases, M. J. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2624.

[193] Lowman, D. W. *J. Am. Soc. Sugar Beet Technol.* **1979**, *20*, 233.

[194] Chafetz, L. *Pharm. Technol.* **1991**, *15*, 52.

[195] Eliel, E. L. and Knox, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2946.

[196] Biot, J. B. *Mém. Acad. R. Sci. Inst. France* **1835**, *13*, 116 through Kuhn, W. "Theorie und Grundgesetze der optischen Aktivität," in Freudenberg, K., ed., *Stereochemie*, Franz Deuticke, Leipzig and Vienna, 1933, p. 318.

[197] Schurig, V. *Kontake* (*Darmstadt*) **1985**, 54.

[198] Kabuto, K., Yasuhara, F., and Yamaguchi, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 1263.

[199] Hargreaves, M. K. and Richardson, P. J. *J. Chem. Soc.* **1957**, 2260.

[200] Baldwin, J. E., Hackler, R. E., and Scott, R. M. *J. Chem. Soc. D* **1969**, 1415.

[201] Goldberg, S. I., Bailey, W. D., and McGresgor, M. L. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 761. See especially Note 16.

[202] Yamaguchi, S. and Mosher, H. S. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1870.

[203] Berner, E. and Leonardsen, R. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1939**, *538*, 1.

[204] Fischer, H. O. L. and Baer, E. *Chem. Rev.* **1941**, *29*, 287.

[205] Mislow, K., Graeve, R., Gordon, A. J., and Wahl, G. H., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1733.

[206] Sanderson, W. A. and Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4185.

[207] Wynberg, H., Numan, H., and Dekkers, H. P. J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3870.

[208] Greenstein, J. P. and Winitz, M. *Chemistry of the Amino Acids*, Wiley, New York, 1961.

[209] Cross, G. A. and Kellogg, R. M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 1746.

[210] Ko, K.-Y. and Eliel, E. L. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5353.

[211] Kuriyama, K., Iwata, T., Moriyama, M., Ishikawa, M., Minato, H., and Takeda, K. *J. Chem. Soc. C* **1967**, 420.

[212] Kumata, Y., Furukawa, J., and Fueno, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1970**, *43*, 3920.

[213] Consiglio, G., Pino., P., Flowers, L. I., and Pittman, C. U., Jr. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 612.

[214] Horeau, A. and Guetté, J.-P. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 1923.

[215] Walden, P. *Z. Phys. Chem.* **1894**, *15*, 196.

[216] van't Hoff, J. H. *Die Lagerung der Atome im Raume*, 2nd ed., Vieweg, Brunswick, Germany,

1894, p. 119. See also, Guye, P. A. and Gautier, M. *C. R. Hebd. Séances Acad. Sci.* **1894**, *119*, 740. Kuhn, W. "Theorie und Grundgesetze der optischen Aktivität," in Freudenberg, K., ed., *Stereochemie*, Franz Deuticke, Leipzig, Germany, 1933, p. 317.

[217] Kondru, R. K., Beratan, D. N., Friestad, G. K., Smith, A. B., and Wipf, P. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1509.

[218] Barth, G., Voelter W., Mosher, H. S., Bunnenberg, E., and Djerassi, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 875.

[219] Hecker, S. J. and Heathcock, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4586.

[220] Freudenberg, K., Todd, J., and Seidler, R. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1933**, *501*, 199.

[221] Freduenberg, K. "Konfigurative Zusammenhänge optisch aktiver Verbindungen," in Freudenberg, K., ed., *Stereochemie*, Franz Deuticke, Leipzig and Vienna, 1933, p. 662.

[222] Potapov, V. M. *Stereochemistry*, Mir, Moscow, 1979.

[223] Eliel, E. L., Allinger, N. L., Angyal, S. J., and Morrison, G. A. *Conformational Analysis*, Wiley, New York, 1965, pp. 381~394.

[224] Snatzke, G. "Application of Circular Dichorism, Optical Rotatory Dispersion and Polarimetry in Organic Stereochemistry," in Korte, F., ed., *Methodicum Chimicum*, Vol. 1A, Academic Press, New York, and Thiemo, Stuttgart, Germany, 1974, Chap. 5.7.

[225] Stevens, E. S. and Sathyanarayana, B. K. *Carbohydr. Res.* **1987**, *166*, 181.

[226] Sathyanarayana, B. K. and Stevens, E. S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3170.

[227] Bohan, S. and Bouman, T. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3261.

[228] Brewster, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 5475.

[229] Brewster, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 5483, 5493.

[230] Brewster, J. H. *Tetrahedron* **1961**, *13*, 106.

[231] Whiffen, D. H. *Chem. Ind.* (*London*) **1956**, 964.

[232] Boter, H. L. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1968**, *87*, 957.

[233] Klyne, W. and Buckingham. J. *Atlas of Stereochemistry*, 2nd ed., Vol. I, Oxford University Press, New York, 1978, p. 211.

[234] Lowe, G. *Chem. Commun.* **1965**, 411.

[235] Nafie, L. A. Personal communications to S. H. W.

[236] Freedman, T. B., Paterlini, M. G., Lee, N.-S., Nafie, L. A., Schwab, J. M., and Ray, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4727 .

[237] Korte, E. H. and Schrader, B. *Messtechnik* (*Braunschwig*) **1973**, *81*, 371.

[238] Korte, E. H. *Appl. Spectrosc.* **1978**, *32*, 568.

[239] Stinson, S. C. *Chem. Eng. News*, **1985**, *63* [Nov. 11], 21.

[240] Nafie, L. A., Keiderling, T. A., and Stephens, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2715.

[241] Drake, A. F., Siligardi, G., Crout, D. H. G., and Rathbone, D. L. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 1834.

第 13 章　无手性中心分子中的手性

13.1　概述与命名

在第 1 章中已经指出，分子具有手性的充要条件是分子不能与其镜像重合。分子中存在一个单一的、构型稳定的手性中心是手性存在的充分条件而不是必要条件。在本章中我们将注意力转向无手性中心的手性分子。这将包括某些分子类型（某些螺环烃和金属茂化合物）。虽然这些分子与无手性中心、且可以识别的其他分子非常类似，但出于命名的目的，仍把它们定义为存在一个手性中心[1]（图 13.4）。

这里要讨论的分子类型有[2,3]：丙二烯；有偶数个双键的累积多烯（参阅第 9 章有奇数个双键的累积多烯）；亚烷基环烷烃；螺烷；所谓的阻转异构体（联苯和其手性是由于围绕单键旋转受到阻碍的相似化合物）；类似螺旋桨结构的螺烯；以及环芳、手性反式-环烯烃、柄型化合物、芳烃-金属络合物（其中包括含有一个“手性面”的金属茂化合物），等等。

丙二烯、亚烷基环烷烃、联苯等被认为拥有一个“手性轴”[4]。如果我们将一个四面体沿着它的 S_4 轴拉伸，那么它的 $\mathbf{D_{2d}}$对称骨架将被去对称（图 13.1）。如果有适当的取代基，这个骨架的长轴便成为手性轴。图 13.1 中所示骨架与四面体相比，由于其固有的低对称性，它不再需要带有四个不同的取代基来使其结构具有手性：它具有手性的充要条件是 a≠b，c≠d。因此，甚至当 a = c 和（或）b = d 时，这个结构仍会有手性，如 abC ═C ═Cab 型结构（参阅下文）。

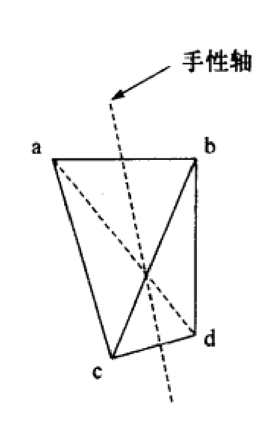


图 13.1　手性轴

为了说明具有手性轴（轴手性的例子示于图 13.2）分子的手性取向（如构型），需要有一个额外的次序规则：即近处基团优先于远处基团。此规则在相应分子中（图 13.2）的应用详见图 13.3。在所有情况下，如图 13.2 中的分子都是从左边来观察；当从右边观察分子时，读者应该注意到，会有同样的构型符号产生。因此，在这点上并不需要特殊指明。对于联苯类分子应注意，环取代基是从中心向外探究的，而不必考虑上述规则，这一点很重要。因此，在图 13.2 中的联苯类分子中，右环上的次序是 C—OCH_3 > C—H；氯原子离中心太远而与本主题无关，因为在到达外层探索前优先次序已被决定。

当从右边观察时,基准原子(即决定构型符号的那些原子,参阅 384 页)是相同的。描述符号 aR 和 aS 有时用来区别轴手性与其他类型的手性,但是词头 a 的使用却并非必须。

丙二烯类　亚烷基环烷烃类　螺烷类

联苯类

图 13.2　具有手性轴的分子

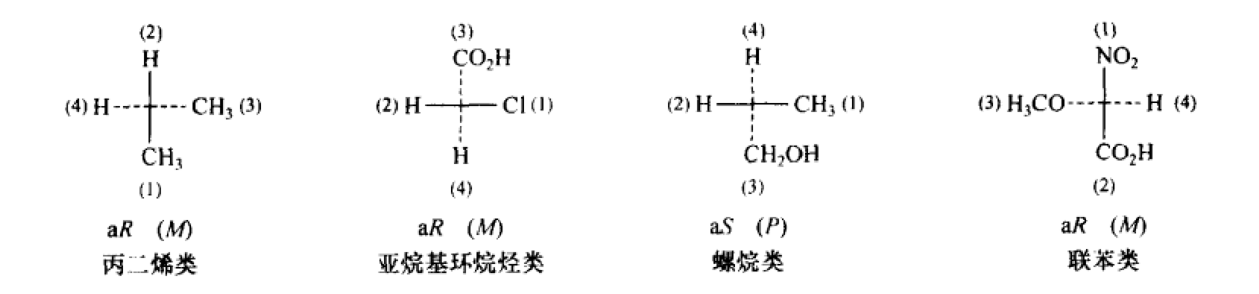


图 13.3　具有手性轴分子的描述符号

具有手性轴的分子以另一种方式可以看作是螺旋(在这方面它们与下面将要讨论的螺烯类似),其结构可以用一种类似于表示构象异构体的方式(第 10 章),P 或 M 来表示[5]。在这种表示方法中,只考虑在骨架前面和后面拥有最高优先权的配体(图 13.3 中的配体 1 和 3)。如果从前面的优先配体 1 到后面的优先配体 3 是顺时针方向的,其构型将是 P 型,如果是逆时针方向的,则为 M 型。这样图 13.2 和 13.3 中四个结构中的三个是 aR(手性轴命名法)或 M(螺旋命名法);螺烷是 aS 或 P (一般情况下 aR 与 M 一致,aS 与 P 一致)。

图 13.4 是具有手性面的分子。手性面的定义没有手性中心或手性轴的定义那么简单明确。它是包含分子中尽可能多、却不是全部原子的平面。事实上,手性是由于(而且仅仅是由于)至少有一个(通常有更多的)配体不包含在手性面内。这样,"柄型化合物"**A** 的手性面(由于脂环太小,以致苯环不能旋转通过)就是苯环所处的平面(在形式上对芳烃铬三羰基化合物 **D** 同样适用);在对环芳烷 **B** 中,取代基更多的苯环(底部)被认为是手性面,而在反式-环辛烷 **C** 中,手性面是有双键的平面。为了找出适合于手性面的描述符号,人们应从最靠近平面的环外原子来观

察手性面(如果有两个或更多个这类原子,则根据 5.2 节中描述的次序规则,选择离较高优先次序原子最近的原子)。这个原子有时也被称作"指示原子",在图 13.4 中用箭头标出(对于化合物 **C**,有两个相同的这种原子)。然后,如果相邻的三个原子 a、b 和 c(若可以选择,仍依照优先规则来选)在手性面内是顺时针排列,则是 pR 构型,如果是逆时针排列,则是 pS 构型(前缀"p"可以用来表示面手性)。

CO_2H c b O a O CH_2 CH_2 $(CH_2)_6$ p*R* (*P*) **A**

H_2C CH_2 H_2C b CH_2 a c CO_2H p*S* (*M*) **B**

c H H b a p*S* (*M*) **C**

$Cr(CO)_3$ CH_3 CH_3 H_3C **D₁** ≡ (1) $Cr(CO)_3$ CH_3 (2) CH_3(4) (3) H_3C *S* $\mathbf{D_2}$

图 13.4　具有手性面的分子

虽然化合物 **D** 也显得有一个手性面,但依照惯例,如结构 $\mathbf{D_2}$ 中所示,还是将它看成具有一个手性中心,这里六个 σ 单键代替了 η_6 π 键。现在用最优先原子(由箭头标出的环碳原子)来确定(中心)手性,这样,观察到的描述符号是 S[1](也可参阅文献[6]及文献[7a]中的第 222 页)。

与轴手性一样,面手性也可以以另外一种方式被看作是螺旋性[5]的一种。为了确定螺旋的方向,人们可以使用指示原子以及上面指明的 a、b、c 原子确定。由此可以看出 pR 化合物与 P 一致,pS 化合物与 M 一致,与在轴手性中的关系相反(参阅上文)。

13.2 丙　二　烯

13.2.1 历史概述与自然界存在

正如 van't Hoff[8]所指出,一个适当取代的丙二烯应该存在两个对映异构形式。一种简单的情形示于图 13.5,**A**;对于这样一个丙二烯,其具有手性的充要条

件是,a≠b。不对称的原因是,在这个体系一端的基团 a 和 b 处在与另一端基团组成的平面成直角的平面里。如果组成双键碳的原子被看成是边连着边的四面体,那么两组基团的非共平面性就可直接从体系的几何图形得出(图 13.5,**B**),这种观点最先由 van't Hoff 提出(也可参阅第 9 章)。另外,如果把双键看作是由 σ 和 π 电子对组成,经轨道思考得出的结果表明,连着中心碳原子的两个 π 键平面必定是相互垂直的,而且由于连接在三角形碳上的 a 和 b 基团处在与相邻 π 键成直角的平面上,因此它们的平面也是互相垂直的(图 13.5,**C**)。

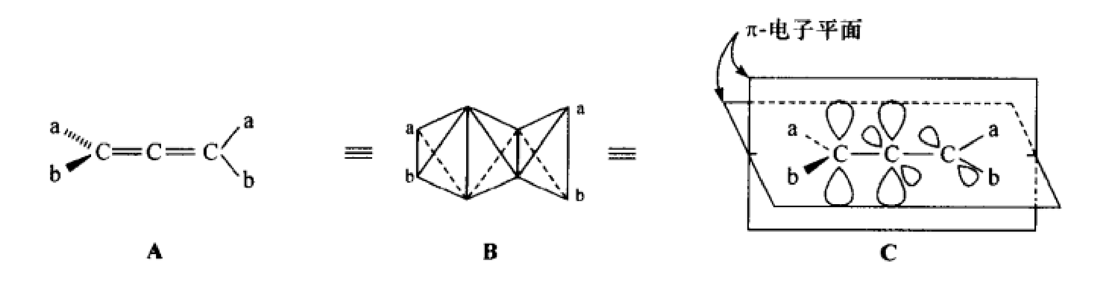


图 13.5　不对称丙二烯

要用实验证实 van't Hoff 的预言是很困难的,此后又过了 60 年,第一个旋光活性的丙二烯才从实验室中制备出来[9]。选择的路线是一种不对称合成的方法:1,3-二苯基-1,3-二-α-萘基-2-丙烯-1-醇在(+)-樟脑-10-磺酸的作用下发生脱水反应,生成(+)-1,3-二苯基-1,3-二-α-萘基丙二烯(图 13.6),稍过量于它的对映体(对映体过剩值 ee 大约为 5%)。幸运的是,光学活性丙二烯形成一个 conglomerate(参阅第 6 章),用分步结晶的方法可以不费力地从外消旋体中分离出纯的对映体。这个物质有很高的比旋光度值$[\alpha]_{546}^{17}+437$(苯),$[\alpha]_{D}^{20}+351$(环己烷)。用(−)-樟脑-10-磺酸反应生成的对映体产物为$[\alpha]_{546}^{17}+438$(苯)[应为:$[\alpha]_{546}^{17}-438$(苯),译者注]。

1952 年,人们发现旋光活性的丙二烯也可以存在于自然界中。同年 Celmer 和 Solomons[10]确定了抗生素菌霉素,一种真菌代谢物的结构,它是一个手性丙二烯:HC≡C—C≡C—CH=C=CH—CH=CH—CH=CH—CH_2COOH。自此以后,在自然界中发现了许多其他种类的手性丙二烯(表格数值参阅文献[11~14])。

H_5C_6, (α)-H_7C_{10} >C=CH—C(OH)< C_6H_5, $C_{10}H_7$-(α)　—(+)-樟脑-10-磺酸→　H_5C_6, (α)-H_7C_{10} >C=C=C< C_6H_5, $C_{10}H_7$-(α)

$[\alpha]_{5461}^{17}$ +437

图 13.6　光学活性丙二烯的不对称合成

近年来,用各种方法(拆分、手性前体的转化、对映选择性合成)已经获得大量的光学活性丙二烯,这里仅介绍丙二烯立体化学中最重要的部分。幸运的是,还有

一些详细的综述[3,11~15]可供使用。

13.2.2　光学活性丙二烯的合成

除了经典的拆分[13]和图 13.6 所示的方法外，还有多种从具有手性中心的前体合成手性丙二烯的方案，如图 13.7 所示的手性乙炔醇的四氢吡喃基醚的还原性重排[16]，这个反应以 75%～100%的旋光产率发生，具体产率取决于 R（在所有的情况下它都含有羟基官能团）。加成是反式的，即氢化物从离去基团—OTHP 的反面（THP＝四氢吡喃）进攻乙炔。还有一个概念上的相似方案，它涉及铜锂卤化物和手性乙炔醇甲磺酸盐生成手性丙二烯卤化物[17]的转化（相关反应参阅文献[18，19]）。

$R = CH_2OH, C(CH_3)_2OH, CH_2CH_2OH$

图 13.7　手性乙炔甲醇到手性丙二烯的还原重排

一种具有高度立体专一性的原酸酯 Claisen 重排反应，已经被 Mori[20]小组用于制备中间体 X（图 13.8），这种中间体用在合成雄性干豆甲虫分泌的性信息素中，即（*E*）-$CH_3(CH_2)_7CH{=}C{=}CH{-}CH{=}CHCO_2CH_3$。这个反应通过同面进攻进行，即分子底侧的烯醇醚从同面加成到乙炔的叁键上。

图 13.8　手性乙炔甲醇到手性丙二烯的原酸酯 Claisen 重排

13.2.3　丙二烯的构型与对映纯度的测定

13.2.3.1　实验方法

正如我们在 5.3.1 节中所讨论的，经典的确定绝对构型的方法是用反常 X 射

线散射(Bijvoet)法。这种方法在丙二烯中的应用好像只有一例,即图 13.9 所示的一种丙二烯酮的相对和绝对构型的解析,此丙二烯酮从蝗虫的抗驱虫剂分泌物中分离得到[21]。这个化合物既含有手性中心,也包含丙二烯手性。虽然它已与其他天然存在的手性丙二烯相关联,但手性丙二烯部分仍不清晰。然而,无论是 Bijvoet 方法还是相关的 X 射线方法,都未被应用到无其他手性因素(手性中心)的手性丙二烯绝对构型的测定中。

图 13.9 其构型已通过 X 射线结构分析解析的丙二烯

然而,有许多间接的以旋光色散-圆二色(ORD/CD)谱(参阅第 12 章)及理论方式为基础的方法,在这些方法中,手性丙二烯和具有已知构型的手性中心的分子存在着明显的推理相关。这里仅陈述几个例子,详细讨论可在其他文献中找到[3,11,13](也可参阅文献[7,22])。

建立在所谓的果酸(戊二烯酸 **A**)与环戊二烯[23] Diels-Alder 反应基础上的构型相关示于图 13.10。如果(－)-酸具有 a*R* 构型(图 13.10,**A**),那么在加成反应中就能生成 4 个非对映体(**B**～**E**),两个(**B** 和 **C**)是从位阻小的一侧(平面外氢原

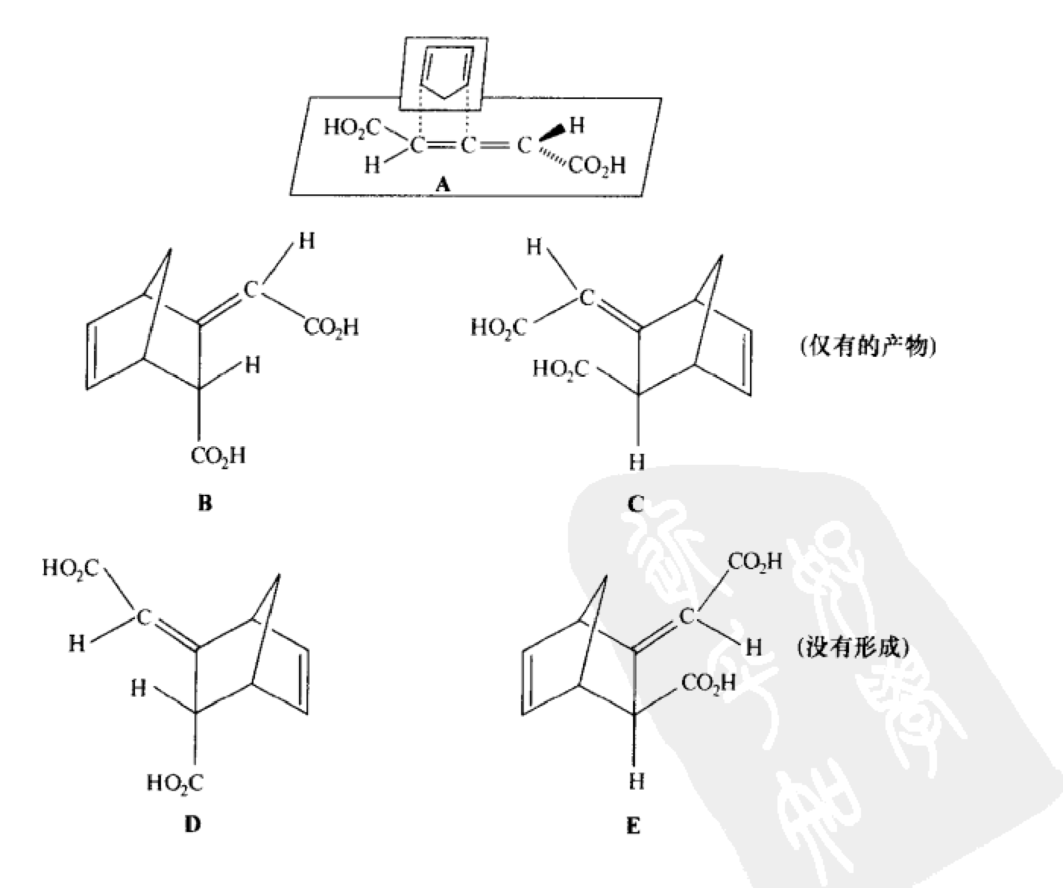


图 13.10 (－)-果酸与环戊二烯的加成

子)进攻,两个(**D** 和 **E**)是从位阻大的(平面外羧基)一侧进攻。如果(－)-酸为 a*S* 构型,那么生成的将是 **B**～**E** 的对映体(应该注意,果酸的两个双键通过 C_2 操作互变时是对称等价的)。

根据 Alder-Stein(阿尔德-斯坦)规则[24,25],内加成产物 **B** 应是主要的或唯一的产物,加成方式示于 **A** 中,这里环戊二烯的双键与平面内羧酸基团(也可参阅文献[2],295 页)的 C═O π 键有最大重叠。然而,现在已经知道许多 Alder-Stein 内加成规则的例外情况。

事实上,在加成中仅仅生成了两种(可分离的)产物(所示的 **B** 和 **C**,参阅下文)。用醋酸酐处理后生成的环酐证明,两者都有空间上最接近的羧基;这样就排除了 **D** 和 **E**。碘内酯的生成证实了 **B** 的羧基基团的内构型,而通过氢化反应生成的如图 13.11 所示的顺式二羧酸 **F** 证实了 **C**(没有生成碘内酯)上羧基基团的外构型。

图 13.11　图 13.10 中 **B** 的相对与绝对构型的确定

随着 **B** 相对构型的确定,**C** 的相对构型也就完全确定了,剩下的便是其绝对构型的解析。这一创举通过选择性氢化环双键、酯化、环外双键臭氧化、水解和脱羧得以完成(图 13.11)。人们发现,以这种方式从(－)-果酸生成的(＋)-**B** 能够反应生成(＋)-降冰片已经知道它具有 1*S* 构型(图 13.11)。相似的是,从(－)-果酸生成的非对映体(－)-C,能生成(－)-降冰片,如人们所预想的,它可以通过生成(－)-2,4-二硝基苯腙来鉴定。因此(－)-果酸的构型为 a*R*,如示于图 13.10 中的 **A**。

13.2.3.2　推算方法

图 13.12 总结了 Lowe-Brewster 规则[26~28]。如果配体的极化性是 A>B,C>

D,则图示的分子在钠的D线上显示的是左旋。(－)-果酸(图13.10)正确的透视图如图13.12(b)所示。很明显,如果对相关的可极化性做出合理的假设,则在这种情况(以及别的许多情况)下就能做出正确的预测。

这个规则不适于1,2-环壬二烯;(＋)-异构体已被证明是 *R* 构型[29],而Lowe-Brewster规则则预测它是 *S* 构型。人们已经对这种规则应用的失败做出解释[29];正确的构型能从CD谱中推断出来[30]。

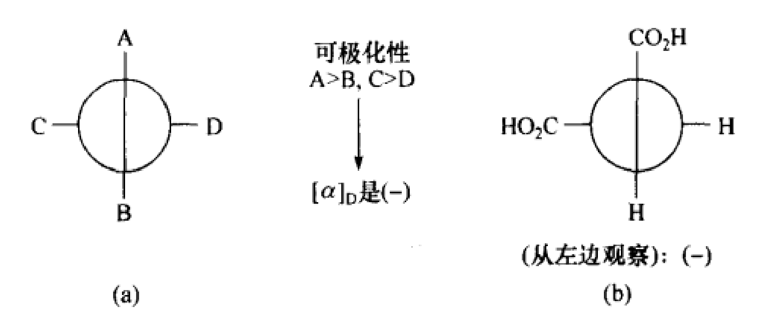


图13.12　(a) Lowe-Brewster规则(也称之为"Lowe规则");
(b) 此规则在(－)-果酸中的应用

振动圆二色光谱(VCD)已经被用于丙二烯的构型相关上[31]。尤其有用的是C═C═C在1950 cm^{-1}附近的拉伸VCD:正的VCD与丙二烯的 *S* 构型相对应。

丙二烯对映体纯度可以通过常规方法来测定(手性位移试剂在NMR中的使用、以手性试剂对衍生物进行的色谱或NMR分析、在手性固定相上的色谱法等;参阅6.5节)。然而,这些方法迄今在丙二烯上的应用还是很有限的[13]。

13.2.4　环丙二烯、累积多烯和烯酮亚胺

1,2-环壬二烯是分离出来的最不稳定的丙二烯[32,33],尽管1,2-环辛二烯已经用光谱法[34]测得,而且它同1,2-环庚二烯一样都可以以铂络合物的形式被捕获[35,36];甚至很不稳定的1,2-环己二烯也被成功捕获[37,38](也可参阅文献[39,40]);环双丙二烯十二-1,2,7,8-四烯-5,11-双酮(图13.13)的内消旋异构体 **A** 和旋光活性形式 **B**[41]已经得到,而其低级同系物癸-1,2,6,7-四烯[33,42]仅仅合成出内消旋异构体。尤其有趣的是双桥丙二烯 **C**(图13.13),它是通过二卤环丙烷合成而获得,两者均获得外消旋体[利用丁基锂-(－)-鹰爪豆碱的结合]和光活性体[43,44]。

根据van't Hoff的观点(图13.5),任何有偶数双键并适当取代的累积多烯RR′C═C(═C═C)$_n$═CRR′都应当是手性的。对于丙二烯,$n=0$;$n\geqslant2$类型的累积多烯似乎还未见到(对有奇数双键的累积多烯参阅9.1.3节)。在任何情况下,即使这样的累积多烯能够获得,在构型上都有可能是不稳定的,因为在累积多烯中围绕C═C双键旋转的能垒随着双键数量的增加而降低[45]。虽然四芳基取

代戊四烯在 1964 年[46] 首先合成，但直到 1977 年，$(CH_3)_3C(C_6H_5)C{=}C{=}C{=}C{=}C(C_6H_5)C(CH_3)_3$(参阅文献[47])才用具有对映选择性固定相的色谱法拆分成功获得。在 − 80℃下，通过结晶纯化的该物质的光学活性是$[\alpha]_D^{22} \pm 336$(两个对映体都已获得)，它在 − 15℃的壬烷溶剂中几小时就能够外消旋化，其活化能为 $\Delta G^{\ddagger} = 114.8$ kJ/mol(27.4 kcal/mol)。此能量比在氯苯溶剂中的下一个低级同系物的顺-反互变能垒要稍微低一些[三稀，122.5 kJ/mol(29.3 kcal/mol)]，但却比在硝基苯中上一个高级同系物的顺-反互变能垒要高出许多[五烯，86.9 kJ/mol(20.8 kcal/mol)]。当然它要比丙二烯 $RCH{=}C{=}CHR$[$R = CH_3$ 或$(CH_3)_3C$，46～47 kcal/mol(192～197 kJ/mol)[48]] 的外消旋能垒低得多，依次地，它又比反式-2-丁烯的顺反异构转化能垒[62.2 kcal/mol(260 kJ/mol)](参阅 9.1.1 节)显著地低。

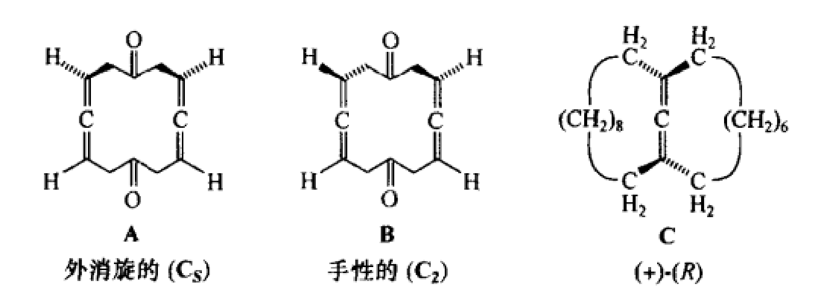


图 13.13　环二-丙二烯和双桥丙二烯

在丙二烯的氮同系物中，烯酮亚胺 $RR'C{=}C{=}NR''$ 和它们的季铵盐 $RR'C{=}C{=}N^+R''R'''$ 以及碳二亚胺 $RN{=}C{=}NR$ 尤其有趣。在这两种类型中，外消旋化能垒都是通过观察 R[$R = (CH_3)_2CH$— 或 $C_6H_5CH_2C(CH_3)_2$]中的非对映异位基团的融合间接测定的。对于烯酮亚胺[49]，能垒一般在 37～63 kJ/mol (8.8～15.1 kcal/mol) 之间变化；这些种类明显是不可拆分的。在 $(CH_3)_2CHN{=}C{=}NCH(CH_3)_2$ 中的能垒甚至更低一些，约为 (6.7 ± 0.2) kcal/mol[(28.0 ± 0.8) kJ/mol][50]，然而，双二茂铁基碳二亚胺已经被拆分，而且它的绝对构型也已确定[51]。烯酮胺盐的能垒[52]太高，无法用 NMR 来测量(≥115 kJ/mol，27.5 kcal/mol)，这些化合物应该是可拆分的。

13.3　亚烷基环烷烃

与丙二烯相比，虽然旋光性的亚烷基环烷烃可能在自然界中不存在，但是在实验室中它们的拆分却比丙二烯要早四分之一个世纪。早在 1909 年[53]就已经报道了 4-亚甲环己基乙酸(图 13.14，A)的拆分，这种化合物的绝对构型由Gerlach[54]通

过其与已知构型的(2R)-(－)-异龙脑的相关得以确定。在这种相关中的关键中间体是顺-(R)-(＋)-4-甲基-环己-α-d-乙酸 **C**,它可由已拆分的氘代 4-亚甲环己基乙酸同系物 **B**,通过催化氢化(用 Pd/$BaSO_4$)得到,此反应进行的干净利索(即没有原子或键的迁移),因此,被推断为顺式反应。两个非对映体异构产物 **C** 和 **D**(图 13.14)被分离,通过与已知样品对照,它们的相对构型(顺式或反式)也已确定;分别测定它们的旋光度值为$[\alpha]_{546}+0.44$ 和 $+0.65$。为了测定 (＋)-**C** 的绝对构型,可通过 Curtius 降解反应将其转变为相应的胺,人们已知该反应以构型保持进行(参阅 5.5.6 节和文献[2]),得到的(－)-胺然后也可以由另一条涉及不对称还原的路线合成,其中要用到(2R)-(－)-异冰片(图 13.15)制得的溴代异冰片氧化镁。从更早期的工作[55]得知,RCHO 的溴代异冰片氧化镁还原生成(S)-RCHDOH。由于由醇到胺的转化涉及一次翻转(在甲苯磺酸盐叠氮化这步),所以(－)-顺-邻苯酰亚胺(图 13.15,**E**)是 R 构型,而且它的前体(＋)-**C** 酸也是 R 构型。参见图 13.14 则可推知,(＋)-**B** 一定是 S 或 P 构型,因为在相同位置上含氢和氘的手性化合物其旋转一般没有什么不同(参阅文献[55b]),所以 (＋)-**A** 也被归属为 S 或 P 构型。反式异构体(＋)-**D** 通过进一步降解可以获得同样的构型归属,它也被确定为 S 构型(图 13.14)[54]。

图 13.14　(＋)-4-亚甲环己基乙酸的构型相关,与 C_α 有联系的产物中的构型描述符号

在上述的相关中,亚烷基环烷烃通过已知机理(催化氢化)的反应转化成一个具有已知(可以确定)构型手性中心的化合物。相反的过程,即一个有中心手性的化合物转变为一个手性亚烷基环己烷,已由 Brewster 和 Privett[56] 完成(图 13.16)。已知构型的化合物(R)-(＋)-3-甲基环己酮(**F**)与苯甲醛缩合生成相应的(5R)-(－)-2-亚苄基衍生物(**G**)中的一个。光化学异构化生成一个热力学上更不稳定的化合物(**H**),它的 λ_{max}和 ε_{max}比原来的异构体要低。由此得出结论,缩合产物是 E 型异构体(**G**),较不稳定的光化学产物是 Z 型异构体(图 13.16,**H**)。脱去 E 型异构体中的羰基,生成(＋)-1-亚苄基-4-甲基环己烷(Ⅰ)两个产物中的一个,因此它的构型显示的是 S 或P(图 13.16)。Lowe-Brewster 规则(图 13.12)明显地适用于图 13.14 和图 13.16 中的亚烷基环己烷(假设可极化性 $CH_3>H,C_6H_5>H$ 及 $CO_2H>H$),但附加的条件是:为了适应规则,在可见区的旋光度一定不是由近-

UV Cotton 效应(CE)控制[56]。

(+)-顺-(R)-C
Curtius 降解
邻苯二甲酸酐
(R)-(−)-E
(1) TsCl, C_5H_5N
(2) NaN_3
(3) $LiAlH_4$
(4) 邻苯二甲酸酐
异冰片氧溴化镁
(S)-(+)

图 13.15　**C**(图 13.14)的绝对构型的确定,与 C_α 有联系的构型描述符号

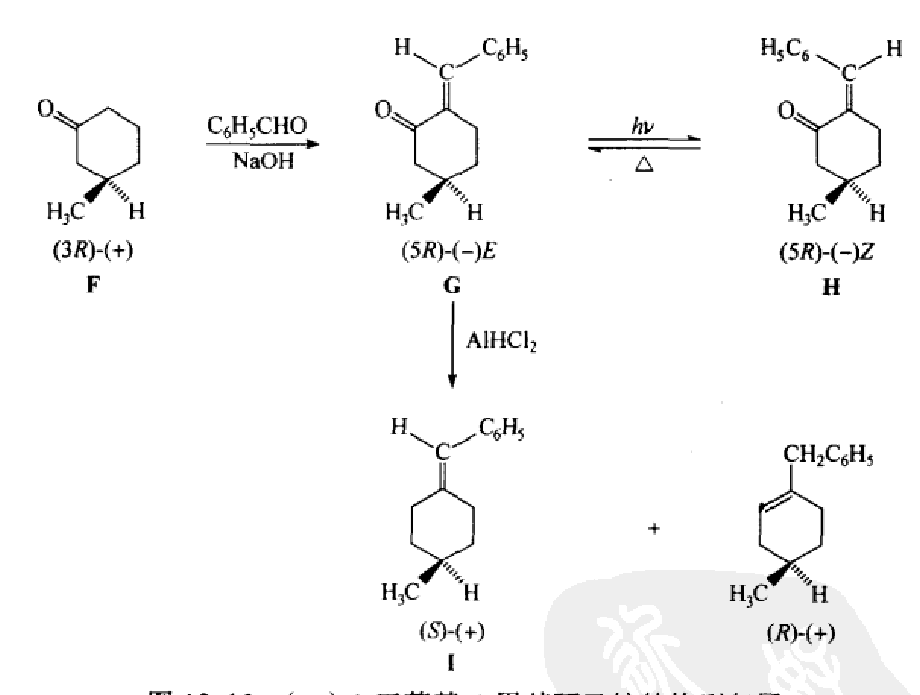


图 13.16　(+)-1-亚苄基-4-甲基环己烷的构型归属

化合物 **A** 和 **I** 的 Gerlach 与 Brewster-Privett 归属已由 Walborsky[57,58] 小组建立相关,他们还通过相关确定了许多另外的亚烷基环烷烃的构型。

在 2 和 3 位上有取代基的亚烷基环烷烃(参阅文献[58,59])表现为中心手性而不是轴手性,在这些位置上的碳原子是立体源中心。此外,还存在顺-反异构现象。然而,在顺式-3,5-二取代亚烷基环己烷及其类似结构(图 13.17,**A**)中,可以

发现有明显的轴手性，事实上，这种类型的一个氮同系物(图 13.17,**B**)已经被合成并拆分[60a]。它的构型已如图 13.17 的步骤给以解析[60b]：通过 β 消除和水解后进行 Beckmann 降解反应(图 9.20)，生成(*R*)-(－)-2-甲氨基-2-苯基乙胺，最后通过与已知的(*R*)-(－)-苯基甘氨酸(图 13.17)相关得以确定。因此，(＋)-肟的构型为 *Z*(与顺式-*R* 等价)。

图 13.17　(＋)-1-甲基-2,6-二苯基-4-哌啶酮肟 **B** 的绝对构型

13.4　螺　　烷

"螺烷"(spirane)的名称来自拉丁语 spira，意思是扭曲或螺纹，意味着螺烷(图 13.2)不是平面的；正是由于它们的非平面性才导致了它们的手性。

手性螺烷(图 13.18)可以分为三种类型：**A** 与丙二烯和亚烷基环烷烃相似，它们一定存在轴手性(参阅上文)；**B** 与相应的亚烷基环烷烃一样(参阅上文)，存在着中心手性，而不是轴手性；**C** 虽然从概念上讲表现有轴手性，但是为了命名方便，认为它有一个手性中心[1]。如图 13.3 所指出的那样，化合物 **A** 的构型描述符为 a*S*

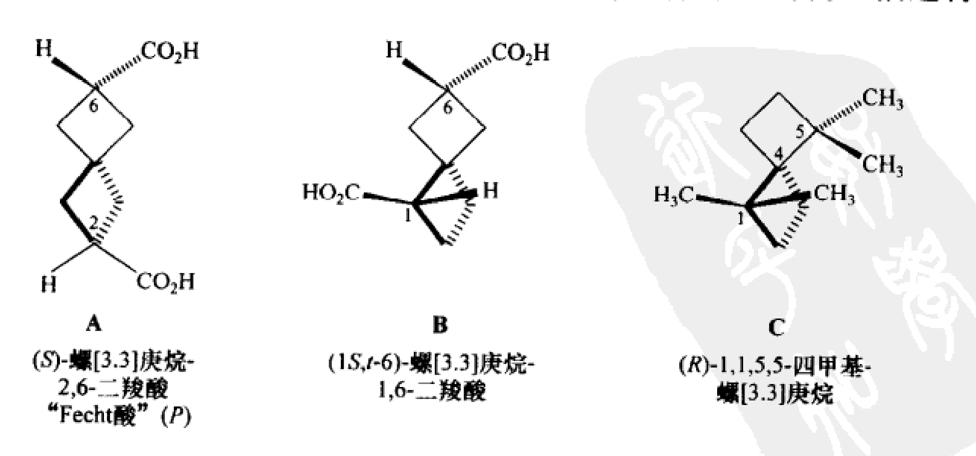


图 13.18　螺烷类型

或P。化合物 **B** 有 4 个立体异构体(两对对映体);C(1)是一个手性中心,而 C(6)显示的是顺-反异构现象,图中的立体异构体是 1S,6-反式。为了命名化合物 **C**,先任意指定一个环优先于另一个;那么在环上具有更多取代分支的为优先 1,取代分支少的为优先 3,而任意选定的相应的较不优先环次序为 2 和 4。螺烷中心 C(4)被认为是手性中心,那么构型就为 4R。

最大张力的饱和螺烷,螺[2.2]戊烷(图 13.19,**A**)[61]在 1896 年首次合成,遗憾的是,当时没有认识到这一点[62]。其张力能是 65 kcal/mol(272 kJ/mol),仅比两个独立的环丙烷的环[63,64]张力能大 10 kcal/mol(42 kJ/mol)(解释参阅文献[65])。Aschan[66]在 1920 年[67]通过对一个螺二羧酸(图 13.19,**B**)的拆分最早认识,并证实了螺烷的手性。该化合物属于图 13.18 中的 **C** 类型;中心碳原子可被描述为一个手性中心。然而,图 13.18 中的 **A** 型化合物是在 5 年之后被拆分的[68],如图 13.19 中的 **C**。有意思的是化合物 **C** 的螺中心是一个四价氮原子而不是碳原子。图 13.19 中化合物 **D** 也很有趣,它有一个螺中心和两个传统的手性中心;仔细分析图 13.20 中的模型,就会发现存在三种事实上已经被分离的非对映异构的外消旋体[69]。

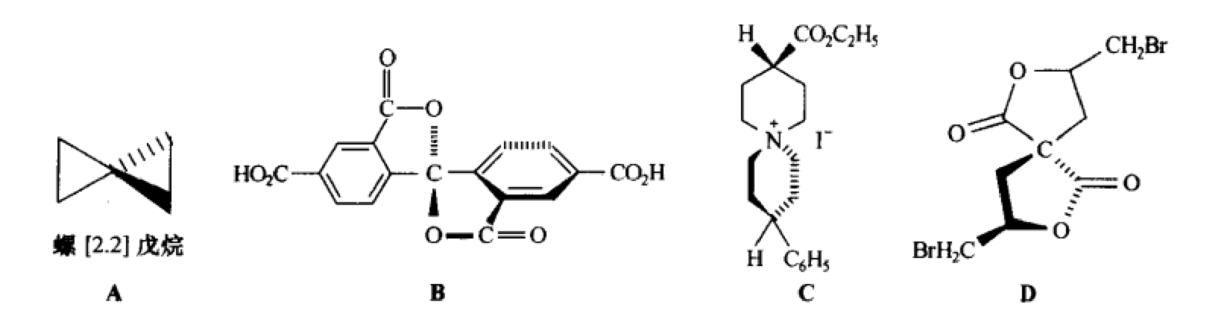


图 13.19 螺烷实例

图 13.20 螺烷与传统手性中心的结合

图 13.18 中 **C** 型螺烷的绝对构型的几种归属已经完成(也可参阅文献[7b]中的第 106 页,文献[22]中的 150~151 页),这里仅讨论其中的一种。它与图 13.21 中所示二酮有关[70],其构型以同一图中所示的二醇前体物为基础。此二醇的相对构型可以通过没有分子内氢键键合,及通过对两种非对映异构单醇其中之一的还

原相关来确定。后一种结果要求 C_2 对称，也就是说，结构 **5** 和 **6**(图 13.20)可以被排除。前种结果(没有分子内氢键键合)能排除 **1**(图 13.20)和它的对映体 **2**。最后，二醇的绝对构型用 Horeau 规则(参阅文献[71]和 88 页)确定为 *R*, *R*(图 13.21)。这种二醇氧化后必然生成(*S*)-二酮(图 13.21，手性中心命名)，通过实验发现它是左旋的。

(*S*)-(−)　← CrO_3 —　4(*R*,*R*)-(−)　非　1

图 13.21　螺[4.4]壬烷-1,6-二酮的构型
在异构体 1 和它的对映体(图 13.20,2)中有可能形成分子内氢键

13.5　联苯和阻转异构现象

13.5.1　引言

在迄今为止所给出的例子中，手性轴的维持(以及分子的螺旋或螺旋方向的保持)或者是通过双键(丙二烯)的"硬度"(高旋转能垒)，或者是通过整个分子骨架，或者通过两者(亚烷基环己烷)的结合。现在，我们来认识一下具有螺旋方向的手性轴是通过阻碍围绕单键的旋转来维持的分子，这种阻碍一般是由于立体拥挤所致。这种分子最经典的例子是图 13.22 所示的联苯(或一般称之为联芳烃)。如果 X≠Y，U≠W(应该为 U≠V，译者更正)，而且，X—U，X—V 和(或)Y—V，Y—U 的立体相互作用足够大，以使它的平面构象具有最大的能量，则存在两个非平面的、轴手性对映体(图 13.22)。如果通过平面构象的相互转变足够慢，则在适当的条件下，它们可以被分离(拆分)。这种类型的对映异构现象在 Christie 和 Kenner[72] 研究 6,6′-二硝基-2,2′-联苯甲酸(图 13.22，$X = U = CO_2H$；$Y = V = NO_2$)时首次发现，他们拆分了这种后来人们称为[73]"阻转异构现象"(atropisomerism，来源于希腊语，a 意为非，tropos 意为翻转)的联苯酸。

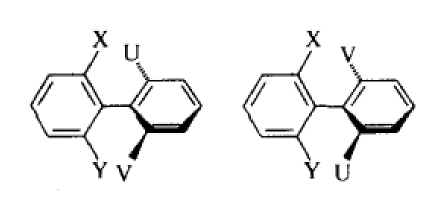


图 13.22　对映手性联苯

在第 10 章中提到的阻转异构现象是构象(旋转)异构现象中的一类，在这种现象中构象异构体可以被分离。无疑这个术语也遇到在 2.4 节和 3.1.2 节中讨论过的同样问题：在人们谈论阻转异构现象之前异构体间的转化到底有多慢(即它们的

半衰期到底有多长)；在什么温度下对这种现象进行测试；当立体异构体的分离变得困难或根本不可能，然而 NMR(或其他光谱)研究仍能证明这些异构体存在时，阻转异构现象是否依然存在，等等。Öki[74]任意地将阻转异构现象存在的条件定义为：异构体可以被分离和半衰期 $t_{1/2}$ 至少是 1000s(16.7min)。这个定义尚未明确所需的能垒，现在看来它明显地依赖于温度；在 300K 时它是 22.3 kcal/mol (93.3 kJ/mol)，在 350K 时为 26.2 kcal/mol(109.6 kJ/mol)，在 200 K 时为 14.7 kcal/mol(61.5 kJ/mol)。虽然这种规定完全是随意的，但保留阻转异构现象的概念却是相当方便和必要的。

13.5.2　联苯和其他的 sp^2-sp^2 单键型阻转异构体

13.5.2.1　一般概况

阻转异构体在数量和类型上都相当多，这儿仅能做一个非常简单的描述。早期已经广泛地讨论过联苯的异构现象[2,3,75,76]，尤其是关于需要受到"限制"旋转的结构属性方面。用下面的一般研究结果可以确定众多联苯外消旋化的半衰期：

(1) 大多数四-邻位取代联苯(图 13.22，U、V、X、Y≠H)是可以拆分的，而且非常稳定，不至于外消旋化，除非在基团中至少有两个是 F 或甲氧基。一个不可拆分的四邻位取代联苯示于图 13.23 中的 **A**[75]。应该注意，虽然在此分子中并不满足 U≠V 和 X≠Y 这个条件，但由于间位取代基的存在($Cl \neq CO_2H$)，垂直的构象缺少对称面。

Cl　F　F　Cl
HO_2C　F　F　CO_2H
A　**B**

图 13.23　四-邻-氟取代联苯(**A**)和 1,1′-联萘(**B**)

(2) 当三-邻位取代联苯中至少有一个是小基团(CH_3O 或 F)时，它容易外消旋化(具有小的 $t_{1/2}$值)，否则外消旋化倾向于变慢(但在升高温度时有助于外消旋化)。

(3) 二-邻位取代联苯一般说来只有在含有大的取代基时方可以拆分。一个有趣的例子是 1,1′-联萘(图 13.23，**B**)，最初的旋光活性的二萘是通过已拆分的 4,4′-二胺衍生物[77]的脱氨基作用获得。外消旋体以两种晶型存在，一种是外消旋化合物，mp 145℃；一种是 conglomerate(参阅 6.3 节)，mp 158℃。后者或自发地或往熔融物或溶液中加入晶种[78]而易被拆分。在对映体熔点温度以上，对映体处于迅速平衡状态［在 160℃时 $t_{1/2} \approx 0.5$ s；$\Delta G^{\ddagger} = 23.5$ kcal/mol(98.3 kJ/mol)］。

(4) 单-邻位取代联苯一般是不可拆分的，图 13.24 所示的 (+)-樟脑磺酸砷

图 13.24 变旋单-邻-取代联苯

盐表现出的变旋作用(参阅 431 页)是由于溶液中存在着非对映体的互变,因为这两种非对映体的稳定性不同(第一类不对称转化,参阅 7.2.4 节)。

(5) 在间位的取代基,通过一种已知的"支撑效应",即通过阻止邻位取代基的外弯曲,倾向于提高外消旋化能垒,在外消旋化的过渡态(共平面构象)中这种作用以另外的方式发生。这种向外弯曲使得邻位基团在活化络合物的最低能量处相互间更易滑过(参阅 2.6 节)。

(6) 取代基的表观大小是(通过不同邻位取代联苯的外消旋化速率来测定):$I > Br \gg CH_3 > Cl > NO_2 > CO_2H \gg OCH_3 > F > H$。这个序列与 van der Waals 半径粗略地吻合($I > Br > C > Cl > N > O > F > H$;在多原子基团中,必须顾及外面的取代基),但它与环己烷中的 ΔG°值(直立-平伏平衡,表 11.6)的序列相当不同。与环己烷中的顺直立取代基相比,联苯两个环上的邻位取代基相互指向对方,因此它们的相互作用应该随着 van der Waals(和键)半径的增加而增大。

(7) 通过分子力学(参阅 2.6 节)能够计算出非常接近的外消旋化活化能垒;事实上,这类能垒的计算是现在称之为分子力学或力场法的初次应用[79]。半经验方法也已应用于能垒高度的计算,有些还获得了成功[80]。

(8) 不仅在有手性取代基的联苯中,而且在三联苯中也有发现非对映体。图 13.25 中的 **A** 就是一例;顺式异构体已经被拆分,而从其分离出来的反式异构体,由于含有一个对称中心而不能被拆分[81]。

图 13.25 三联苯和二苯醌的顺-反异构体

旋光活性的顺式对苯二酚 **A** 的氧化生成旋光活性的苯醌 **B**,**B** 经还原又回到光活性化合物 **A**。这个结果表明,阻转异构现象可能是因为其结构,而不是由于联苯而发生。另外的可拆分阻转异构体的例子参见图 13.26[82~84]。硫化胺的例子很早就已讨论过(9.1.5 节;也可参阅文献[74])。

图 13.26　可拆分的苯乙烯,这里 R = CH_3 或 H

非桥连联苯的能量曲线图要比迄今所做过的讨论意味更复杂。从概念上讲,人们可能认为一个"被阻碍"的联苯(图 13.22)是由两个垂直的苯环构成;U≠V 和 X≠Y 的条件用来排除一个对称面,否则这种构象中就存在一个对称面。然而,事实上在溶液中,最低能量构象中的两个联苯环既不是共平面,也不是垂直的。受到邻位取代基立体要求的影响,非平面性的趋势与 π 电子重叠正好相反,而这种重叠在两环处于共平面时,产生最大稳定化作用。甚至联苯本身在基态时也是非平面的,虽然它在晶相时两环是共平面的,但在气相时环-间扭转角却为 44°[85],这也许是由于堆积力[86]的缘故。折中的结果是联苯平面间的角度在 42°～90°之间变化[87,88]。图 13.27 所示为邻位取代基联苯的旋转能量曲线图,最大值(旋转能垒)出现在 0°和 180°,0°最大值两侧的区域相当于可以或不可以分离的两个对映体,这取决于最高与次高能差(0°或 ± 180°)。$\omega = 0°$时,能量最大值的左和右两侧的曲线彼此呈镜像关系,但对每一个对映体这些曲线的这些部分依次是,在 ± 90°时显示一个第二大值,而其两侧在 ± 44°(和 ± 136°)附近显示最小值。在 90°时的最大值

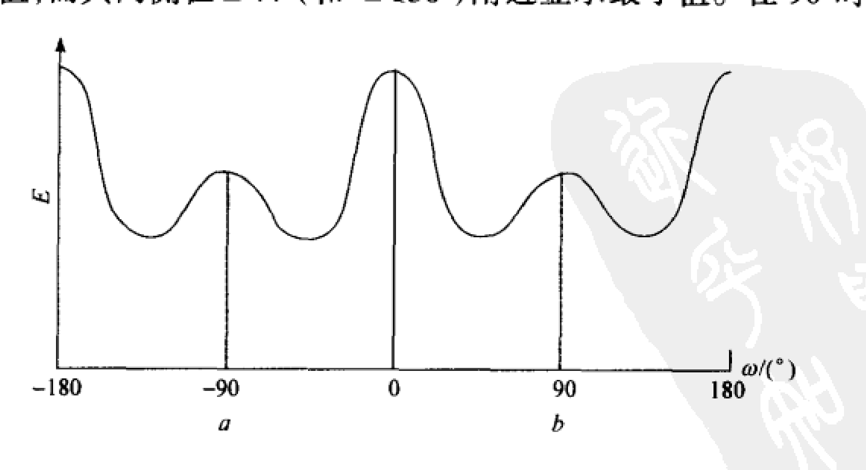


图 13.27　联苯的旋转能量曲线图

是由于在这一角度下完全没有联苯体系共振(π 轨道重叠)稳定化能。尽管如此,在±90°区域内曲线有可能很平滑,在邻位取代基之间存在大的立体排斥作用(参阅文献[78])的某些情形中,在 90°处是能量极小值,而非较低的最大值。对于联苯本身和没有邻位取代基的联苯类,在 0°和 90°的能垒比较接近,在 1.4～2.0 kcal/mol(6～8 kJ/mol) 范围内。

在 240～250 nm 区域内,联苯、*o*-甲基联苯和一些 *o*,*o*′-二取代联苯的 UV 光谱中的强共轭键吸收带是残留共轭(π-轨道重叠)的标志,当有更多或更大的邻位取代基时,此带消失[89～91],也就是说,在这些分子中平面间的角度必须小于 90°。在 *o*,*o*′-二氯联苯中,两个氯取代基彼此成顺式,扭转角大约为 70°[92,93],也许是由于吸引 van der Waals 力所致。

即使当立体异构体在 0°时的能垒太低以致不能被拆分时,其非平面性有时也可通过 NMR 光谱法证明。因此,*o*,*o*′-二乙酰基甲基联苯(图 13.28,**A**)在室温时用斜体表示的质子为$(AB)_2$ 体系,而在 127℃时其图形则收缩为一条单线[94]。如果联苯体系是平面的(在这种情况下,联苯平面将是与两个氢原子相关的对称平面),则 CH_2 质子将是对映异位的(参阅第 8 章),但是因为这个体系在室温下是非共平面的,所以这些质子变成非对映异位和各向异性的(参阅 8.4.4 节)。加热时,发生拓扑化(296 页),而且质子发生融合。从融合图估算出联苯旋转的能垒为 13 kcal/mol(54.4 kJ/mol)。这个能量明显太低,使其不可拆分。很显然,在尝试拆分以前,这种方法可被用来预测一个体系是否能被合理地拆分(如果能的话,有多容易),它甚至不要求必须是旋光性物质,尽管它确实要求 NMR 活性非对映异位核的存在。

图 13.28 其旋转能垒已用 NMR 方法测定的联苯

13.5.2.2 联苯与联萘的构型

联苯与联萘[7,22]的早期构型归属是建立在与具有已知构型的手性中心的光学活性化合物相关基础上的。这样的相关(例如,文献[95,96])涉及包括 Prelog 规则应用(5.5.7 节)的推理争论[97]。下面的例子说明:外消旋酮 **A**(图 13.29)与 (S)-(+)-频那醇或(*S*)-(+)-辛醇(**B**)的 Meerwein-Ponndorf 还原反应在未完全时

被中断(动力学拆分,参阅 7.5 节),环酮的两面是同位的(因为 **A** 中存在一个 C_2 轴),但是 **A** 中的面和它的对映体是(外部)对映异位的,因此它们各自与 (*S*)-(+)-**B** 的相互作用产生非对映异构的过渡态。更有利的相互作用(从模型考虑)是与(*R*)-**A** 的反应,因此它被还原成(*R*)-**C** 比之从(*S*)-**A** 还原成(*S*)-**C** 更快。当反应在不完全而被中断时,主要产物必定是(*R*)-**C**,剩余的酮主要是(*S*)-**A**。由于产物醇是左旋的,剩下的酮是右旋的,结果(假定模型是正确的)(−)-**C** 是 *R* 型,(+)-**A** 是 *S* 型;其一致性可通过用一个对称的还原剂 $Al(O\textit{i}\text{-}Pr)_3$ 将(+)-**A** 还原为(+)-**C** 来核实。因为(*S*)-(+)-**A** 是通过(−)-6,6′-二硝基-2,2′-联苯甲酸 **D** 的环化而获得,所以(−)-**D** 也表现为 *S* 型。许多其他联苯通过相关方法在构型上可以同(+)-或(−)-**D** 联系起来。

O_2N　CO_2H　O_2N　CO_2H　(*R*)-(+)-**D**

(1)CH_3OH,HCl
(2)$LiAlH_4$-$AlCl_3$
(3)HBr
(4)KCN
(5)H_2O,H^+

O_2N　CH_2　O_2N　CH_2　C=O　(*R*)-(−)-**A**

(±)-**A** + R　CH_3　H　$OAl(OR')_2$　R=*n*-C_6H_{13} 或$(CH_3)_3C$　(*S*)-(+)-**B** ⟶ R　CH_3　C=O + O_2N　CH_2　O_2N　CH_2　CHOH

(*R*)-(−)-**C**
+未反应的
(*S*)-(+)-**A**

图 13.29　*o*,*o*′-二羧基-*o*,*o*′-二硝基联苯的构型确定

同时,这些联苯的构型通过 2,2′-二氨基-6,6′-二甲基联苯的一个钴络合物的 Bijvoet X 射线方法(5.3.1 节)得到进一步证实[99]。(+)-配体具有 *R* 构型;这与上面描述的(*R*)-(+)-**D**(图 13.29)的构型归属相一致,它可以从化学上很容易地转化为右旋 2,2′-二氨基-6,6′-二甲基同系物[98]。Bijvoet 方法也已被用于(+)-2,2′-二羟基-1,1′-联二萘-3,3′-二羧酸[100],晶体包含了一个溶剂化的溴苯分子,它提供了所要求的重原子。(+)-异构体是 *R* 型,它已与许多其他联萘有化学上的相关,这其中包括早期[95b]已经确定绝对构型的(*S*)-(+)-1,1′-联萘本身和(*S*)-(−)-1,1′-联二萘-2,2′-二羧酸。

如果取代基 R 和 R′足够大,围绕 sp^2-sp^2 单键旋转的阻转异构现象,在适当取代的丁二烯上原则上是可能的(图 13.30,**A**)。事实上,俘精酸(图 13.30,**B**)早在 1957 年[101]已拆分,然而,在室温下 20min 内它就完全外消旋化。最近,各种有位

阻的丁二烯旋转的阻转能垒已经通过 NMR 光谱法被测定出来(如文献[102])。化合物 **C**(图 13.30)已通过经典方法[103]和光活性固定相三乙酰基纤维素的色谱法[104]拆分。该二烯的外消旋化能垒仅为 23.7 kcal/mol(99.2 kJ/mol),因此在溶剂中停留时它会迅速外消旋化。

图 13.30 可拆分的 1,3-丁二烯

13.5.3 围绕 sp^2-sp^3 单键的阻转异构现象

围绕 sp^2-sp^2 单键的阻转异构现象包含不是双重即是四重的能垒(图 13.27),而围绕 sp^2-sp^3 单键的阻转异构现象中则包括不是三重即是六重的能垒,如图 13.31 所示;如果 X 是小原子,其情形将与丙烯相似(10.2.1 节)。也就是说,构象 **A**(和与 X 重叠的 N 或 O 的相应的构象)相当于能量最小(因为双键倾向于与单键重叠),构象 **B** 和 Y 与 M 或 N 重叠的相似构象(如 **E**)将相当于能量最大;因此,能垒是三重的。但是,如果 X 是大原子,而且能垒是由立体相互作用控制时,X 位于 N 或 O 任一侧的构象 **C** 和 **D** 以及相应的构象将达到能量最小,X 或 Y 与 M、N 或 O 重叠的 **A**、**B** 和 **E**(加上三个其他的重叠构象)将相当于能量最大,而且能垒将是六重的。

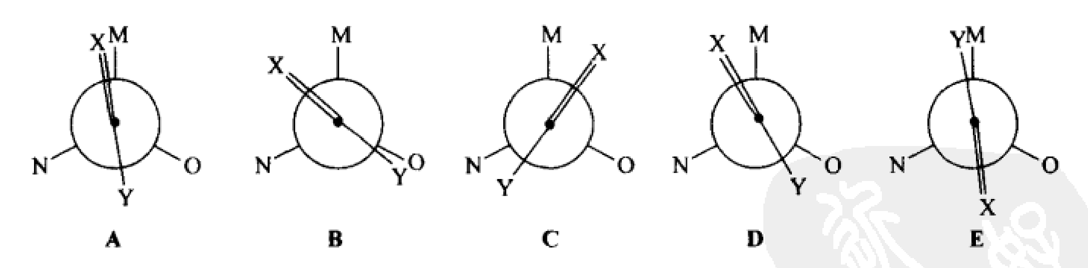


图 13.31 sp^2-sp^3 能垒

只有 **A**、**B** 和 **E** 是重叠构象

在实践中,情况趋向于简单化,因为如果 X═C—Y 是芳香体系的一部分,那么 C═X 和 C—Y 的键级将是相等的(或近于相等),构象 **A** 和 **E** 就有几乎相同的扭转相互作用。假设 X 和 Y 中等大小,且 M 比 N 和 O 稍微小一些,则仅仅需要考虑构象 **A** 和 **E**,加上它们之间两个能垒中较低的那个,该情形将与形式上具有两个

最大和两个最小值的那些联苯相似(图 13.27)。然而,由于构象 **A** 和 **E** 是非对映(不是对映)的,这样 sp^2-sp^3 阻转异构现象将涉及非对映体的分离和平衡,而不是对映体的拆分和外消旋化。

人们可能会认为,增加图 13.31 中的 M,以及 N、O、X 或 Y 的体积,将增加旋转活化能,但未必如此。例如,图 13.31 中 A ⇌ E 的互变涉及 N 经过 X、O 通过 Y(反之亦然),但并不要求 X 或 Y 经过 M。这样,如果 M 变大(但不是大到使 **A** 或 **E** 能量最大化),主要的影响可能会提高 **A** 和(或)**E** 的基态能量,从而降低活化能,假定过渡态能级基本上不受影响(图 11.30)。事实上这确实发生过。

Chandreoss 和 Sheley[105] 报道了 sp^2-sp^3 能垒的第一个实例。他们发现在所有研究温度下,9-莱基芴上的邻位甲基基团(图 13.32,**A**)是不等价的。在 9-氯化合物 **B** 中发现一个更低的能垒。

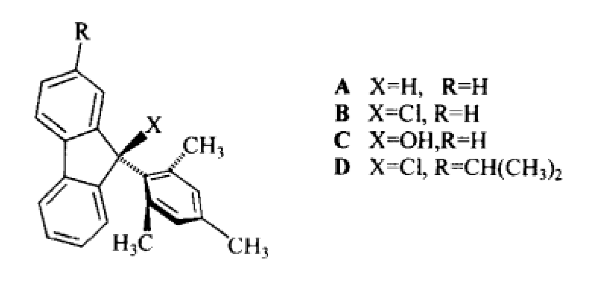


图 13.32　9-三甲基苯基芴

后来的研究得出了列于表 13.1(莱基栏)中的能垒[106],能垒的大小是 **A**>**C**>**B**(图 13.32),换句话说,像上面预测的那样,最小的 9-取代基有最高的能垒,反之亦然。另外,用 2,6-二甲氧苯基来取代莱基,则大大降低能垒(表 13.1,2,6-二甲氧苯基栏);换句话说,是减小的 X 和 Y(图 13.31)降低了能垒。

从图 13.33 所示类型的化合物中可以观察到高能垒,这些阻转异构体确实能被分离,它们的互变用经典的动力学方法进行研究。

表 13.1　在 9-芳基芴中围绕芳基-芴键的旋转能垒

化合物	9-取代基	ΔG°			
		莱基		2,6-二甲氧基苯基	
		kcal/mol	kJ/mol[1)]	kcal/mol	kJ/mol[1)]
A	H	>25[2)]	104[2)](>190)	20.6	86.2 (145)
C	OH	20.2	84.5 (145)	14.4	60.2 (24)
B	Cl	16.2	67.8 (66)	9.2	38.5 (−81)

1) 括号中的数字是融合温度(℃),在此温度下测出旋转活化自由能。摘自文献[106]。

2) 真实的值大约是 27 kcal/mol(113 kJ/mol);参阅本书内容。

A[107]
27.1 kcal/mol
113.4 kJ/mol

B　R=CH_3[108]
33.3 kcal/mol
139.3 kJ/mol

C　R=H[109]
29.9 kcal/mol

D　R=H[110]
21.4 kcal/mol
89.5 kJ/mol

E　R=CH_3[111a]
20.6 kcal/mol

F(sc)*[111b]
23.2 kcal/mol
97.0 kJ/mol 及
在其内的能垒

图 13.33　9-芳基芴的结构和相应的能垒

13.5.4　围绕 sp^3-sp^3 键的阻转异构现象

乙烷的旋转能垒在第 10 章中已做过讨论。原则上，如果这些能垒足够高，且如果结构又被适当地去对称，则这种阻转异构体应该是可分离的。在其骨架中具有这类阻转异构现象的含有三蝶烯[三苯二环[2.2.2]辛三烯(图 13.34)]，或二苯二环[2.2.2]辛三烯(未显示)的结构是最成功的证明。Ōki 及其合作者开拓性地完成了这项研究的大部分工作，并由他综述成文[74,112]。

Cl　Cl　$C_6H_5H_2C$　CH_3　CH_3
反迫式

Cl　Cl　H_3C　CH_3　$CH_2C_6H_5$
M 顺错式　+ *P* 顺错式

图 13.34　3,4-二氯三蝶烯的阻转异构现象

图 13.34 所示的三蝶烯体系可以分别通过二氯苯炔对适当取代的蒽(反迫式)，或苯炔对适当取代的二氯蒽(顺叠式)的原位加成而获得[113]。在加热条件下达到平衡状态时混合物达到 1∶2 的统计学比例，活化能(E_a)为 36.6 kcal/mol(153 kJ/mol)。已经检测了许多在芳环上有不同取代基和在脂肪 Cabc 上有不同官能团的相似体系[74]。

与 9-烷基三蝶烯类型的两个阻转异构体(非对映体)的一个或另一个的立体选择性合成一样有趣的是它们有差异的反应活性。这里最清晰的例子涉及 sp^3-sp^2 类型；因此(图 13.35)，芴结构部分的 9 位酸性氢被锂(丁基锂)取代时，顺叠式

异构体比反迫式异构体的反应速度要快 1000 倍以上，这大概是因为前者有用于螯合作用的甲氧基，而后者没有[114]。阴离子显示有所预期的顺叠构型，因为在用水处理时，得到顺叠式的原料。

图 13.35　反迫式-和顺叠式-9(2-甲氧基-1-萘基)芴的锂化速率
[经 Ōki, M. 同意再次印刷，阻转异构现象的最新进展，*Topics in Sstereochmistry*(立体化学论坛)，Vol. 14，Wiley，New York，p. 72. 版权 © 1983 John Wiley and Sons. Inc]

13.6　分子螺旋桨

这节将讨论涉及"分子螺旋桨"一类特殊种类的阻转异构现象[115,116]，这是由于它们与飞机或船上的(手性)螺旋桨(两三个或更多的叶片)相似。这种类型的分子由两个或更多从旋转物的中心轴(螺旋桨轴)散射状分布的次级单元(螺旋桨叶)组成，它可以是单原子或多原子的组合(例如，一个 C_2-乙烷型，或 C_2-乙烯型，或 C_2-苯型单元)。每个螺旋桨叶必须以同一方向扭曲。如果桨叶在结构上是相同的，这将有可能产生和 $\mathbf{D_n}$ 一样的高对称性，但是术语"分子螺旋桨"不局限于次级单元(桨叶)相同的情况。

像飞机的螺旋桨一样，通过平面桨叶(次级单元)全部都以同样的方向倾斜，或通过具有相同螺旋性方向的真正螺旋桨叶而使其具有螺旋性。后者在分子水平上显然还没有完全被认识。

一个直接、也许不是简单的三叶螺旋桨的实例是示于图 13.36 **A** 中的三-邻位取代三芳基硼。如果三个芳环不是共平面的，则该分子就是手性的。此时，如果我们假设这些芳环垂直于硼原子和三个苯环上与之相连碳原子构成的平面，则有四种非对映异构排布，一种是所有的取代基(X、Y 或 Z)在平面的同一侧，其他三种是一个原子(X，Y 或 Z)在一侧，另外两个原子在另一侧。因为每种排列方式存在两个对映形式，所以有四个外消旋对。如果我们现在改变假设，即苯环不再与硼平面垂直而都是以同一方向倾斜，鉴于此，体系则要求有一个右手或左手螺旋的螺旋性，这样立体异构体的数量则翻倍，外消旋体对的数目成为 8。最后，如果中心原

子也是手性的，如三芳基甲烷(图 13.36，**B**)，立体异构体的数量则再次翻倍，具有 16 个外消旋体对。如果两个或所有三个环都是相同的(X = Y 或 X = Y = Z)，或者这些芳环具有局部 C_2 轴(图 13.36，**C**)，则这个数目将会减少。在不同情况下的外消旋体对的数目列于表 13.2[115]。

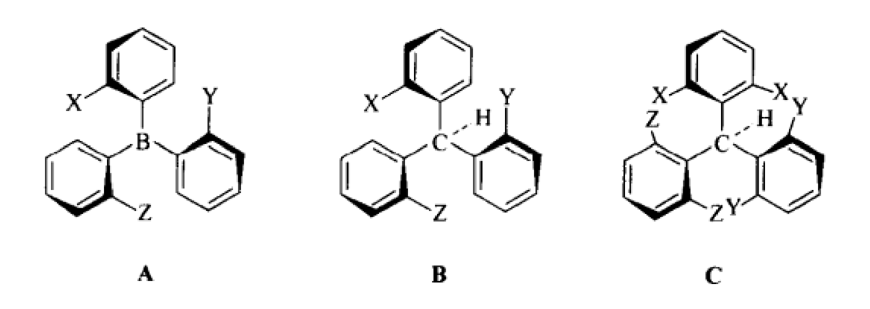


图 13.36　三叶螺旋桨分子

表 13.2　ArAr′Ar″Z 和 ArAr′Ar″ZX 体系外消旋体对的数目

体系	相同环的数目	具有 C_2 轴的环的数目			
		0	1	2	3
ArAr′Ar″Z	0	8	4	2	1
	2	4	3	1	1
	3	2	1)	1)	1
ArAr′Ar″ZX	0	16	8	4	2
	2	8	4	2	1
	3	4	1)	1)	1

1) 此体系是非手性的，没有非对映异构体。

Gust 和 Mislow[118]认为立体异构体的互变是基于“扭转机理”(flip mechanisms)[117]。“扭转”被定义为一个或更多的环穿越垂直于中心原子和它的三个相邻原子所构成的平面(“参照平面”，参见图 13.36，**A**)的过程。在图 13.36 的化合物 **B** 和 **C** 中，“扭转”载着一个环，穿越含有中心原子——与所讨论的环相连的原子——和一个单一原子的平面，这个单一原子在 **B** 和 **C** 中是氢原子。然后人们就可以辨别图 13.37 中所描述的称之为零-环、单-环、双-环或三-环扭转的四种机理(在过渡态中一个或这几个环不穿越参照平面)。每个扭转机理都会改变螺旋性，对于图 13.36 所示类型的分子，**A** 和 **B**(即无局部 C_2 轴)产生一个不同的非对映体。对每个立体异构体，8 个单一步骤的异构化途径是可能的(一个零-环、一个三-环、三个单-环以及三个双-环扭转)，对于 **A** 的 16 个异构体可能有(16×8)/2 或 64 条可能的互变路径[115]。对 **B** 也是一样，因为“扭转”不影响手性中心，但是在 **B** 中，只有通过非对映体的互变扭转才是可能的，而在 **A** 中，扭转最终互变的是对映体。

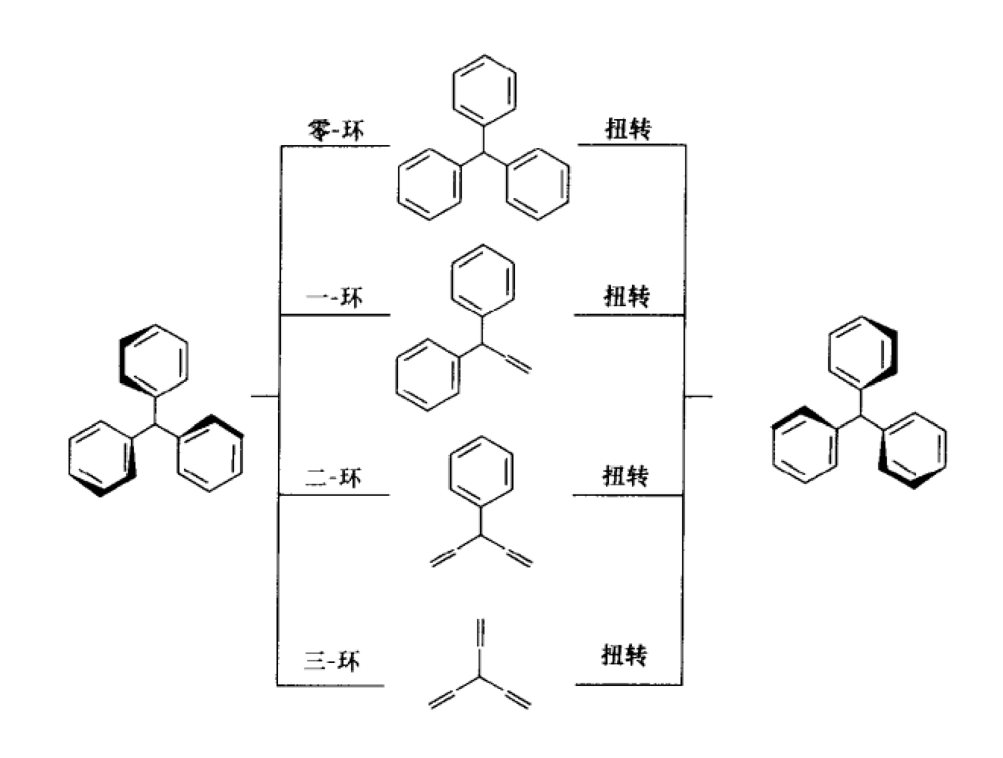


图 13.37 "扭转"机理的过渡态

[经 Gust, D. 和 Mislow, K. 同意再次印刷, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 1535. 版权 © 1973 American Chemical Society]

这里我们将只提及 Mislow 及其合作者开创的几项如图 13.36 所示的分子螺旋桨类型中开拓性研究中的两项。一项涉及图 13.38, **A**[119]所示的三-1-(2-甲基萘)硼烷体系。根据表 13.2, 这个体系(Ar_3B)应该存在两个外消旋对, 一个具有 $\mathbf{C}_3$ 对称性, 一个具有 $\mathbf{C}_1$ 对称性。实际上, 低温^{1}H NMR 光谱发现有两个非对映体; 但是在 85℃ 时谱图融合为一个单一物种。对该系统的热力学和动力学光谱研究表明, 对称异构体(所有甲基都在同一侧)不仅焓比较低 ($\Delta H^\circ = 0.61$ kcal/mol, 2.55 kJ/mol), 而且熵值也很低 [3.1 cal/(deg·mol), 13.0 J/(deg·mol)], 正如人们所预料的, 它的对称数是 3(参阅第 4 章)。非对映体互变的能垒相当低[15.9 kJ/mol 或 16.2 kcal/mol(66.5 kJ/mol 或 67.8 kJ/mol), 取决于反应物异构体]。在 14.6 kcal/mol(61.1 kJ/mol) 的能垒下, $\mathbf{C}_1$ 异构体能对映异构化, 而不能非立体异构化。经过对四个扭转机理和由它产生的 NMR 融合种类[119]的详细分析, 我们得出一个结论: 仅仅单-和双-环的扭转机理与数据是吻合的; 出于空间的原因, 双-环扭转机理更有可能。

图 13.38[120]中的分子 **B** 属于图 13.36 中 **B** 的一般情形, 根据表 13.2, 它应该有 16 对外消旋体。在 −40℃ 时这个化合物在^{1}H NMR 谱上的确有多重信号。然而, 随着温度的升高, 这些多重信号中的许多信号发生融合, 在 87℃ 时仅仅剩下差不多 1∶1 的两组信号; 很显然, 两个非对映体相当稳定, 不易互变。两个晶体异构

A　　B

图 13.38　分子螺旋桨

体(虽然不很纯)确实能从原料中分离出来；当加热到 122℃时[在一个 30.4～30.6 kcal/mol(127.2～128.0 kJ/mol) 的活化能下]，它们向一侧或向另一侧互变(在实验室时标内)。扭转机理的分析说明，双环-扭转将不会互变出所有的异构体，但将保留两类独立的“残留立体异构体”(参阅 3.1.2 节)。这两类只有在更高的温度时才能从一个互变成另一个，推测是通过单-环扭转机理[分子力学计算表明，三-环和零-环扭转(图 13.37)甚至有更高的活化能]。很显然在 87℃，根据双-环机理(它将互变出 16 对外消旋体中的 8 对)，虽然环的旋转非常自由，然而它不是完全不受阻碍，否则将没有残留非对映异构现象。三个环的旋转被说成是“相关”的[120]。不像联苯(参见图 13.27)，两个残留立体异构体(或立体异构体组)不能被三个环中的任意一个的扭转角差异化，因为发现在每一组中的成员对一个特定的芳环都有相同的扭转角。因此，正是三个芳环环-环间的扭转角的这种关系，即不是独立的扭转角，限定和差异化了这两个残留立体异构体，因此，有术语“相关旋转”[Prelog-Klyne 命名法(表 2.2)不能应用于这种情况]。

13.7　螺　　烯

在迄今为止所描述的手性分子中，螺旋性是由于围绕手性轴的旋转受到阻碍的一些形式，而阻碍是由于高的键级、钢性骨架，或由于结合了适当取代模式的立体因素而引起。在这一节我们将考虑那些螺旋性就存在于分子骨架本身的分子[121～124]。

1947 年，Newman 和 Hussey[125] 成功地拆分了 4,5,8-三甲基-菲-1-乙酸(图 13.39，**A**)，并将光学活性归因于 4,5-甲基取代基的拥挤引起的非共平面性。该分子有低的光学稳定性，大约几分钟内就会外消旋化，但随后他们就合成和拆分出比这种类型要稳定得多的分子[126](图 13.39，**B**)。这项研究在成功合成第一个旋光活性螺苯，六螺苯(图 13.39，**C**)[127]时达到高潮，它的拆分通过与 α-(2,4,5,7-四

硝基-9 芴基叉氨氧基)丙酸 TAPA(结构 **89**,图 7.21,详细内容参阅 210 页)络合而实现。这种物质具有引人注目的旋光度值$[\alpha]_D^{24}$ − 3640($CHCl_3$),仅在熔点 266℃时才开始外消旋化。经过对模型的研究后认为,这个分子是螺旋的,且为了外消旋化,通过一个平面过渡态的过程将遇到异常大的立体阻碍。分子的完全外消旋化[在 221.7℃时 $\Delta G^{\ddagger}_{300}$ = 36.2 kcal/mol(151.5 kJ/mol),$t_{1/2}$ = 13.4 min]必定意味着过渡态实际上不是平面的,而是螺旋的两端相继滑过分子的平均平面[122,124]。从六螺苯到九螺苯外消旋化的活化自由能,仅中等程度地增长到 43.5 kcal/mol(182 kJ/mol)[128a]。

图 13.39 “分子过度拥挤”产生的手性

直至[14]螺苯[129]的更高级碳螺苯,以及许多杂螺苯,特别是那些含有噻吩单元(参阅文献[130])达 15 个环的螺苯[131]在此期间被相继合成,甚至还有双股螺苯(图 13.40)。化合物 **A** 和 **B** 分别是在中心处具有和没有螺旋性翻转的[10]螺苯,可以认为是两个叠加的六螺苯。依据两半是否有相反(*P*、*M*)或相同(*P*、*P* 或 *M*、*M*)的扭转,化合物将有一个对称中心(内消旋异构体,**A**)或一个 C_2 轴(活性异构体或外消旋对 **B**)[132]。化合物由 1,2-二苯乙烯前体用光化学方法制得,并以色谱方法分离。像对其同系物六螺苯所预料的那样,两个非对映异构体在加热到 320℃以上时可以互变。化合物 **C**,“螺旋桨式螺苯”或二-2,13-五螺苯烯[133]的两个五螺苯由熔化得到(虽然它用不同的方式合成),具有 $\mathbf{D}_2$ 对称性。它既是一个螺苯,又是一个分子螺旋桨。

螺苯分子的层状性质可从它的^{1}H NMR 图谱看出。六螺苯中的 H(2)(图 13.39,**C**)位于在螺旋另一端的芳环的屏蔽区内,它的化学位移(δ = 6.65)比正常菲分子的共振向高场平移了大约 1 ppm;对[13]螺苯,这个质子则移到 5.82 ppm。在图 13.40 的化合物 **A** 中,H(2) 在 6.40 ppm 处共振,比起六螺苯值要略在高场;但在异构体 **B** 中却发现 H(2)在 7.12 ppm 处出现,也许是因为两个末端环虽然被中间环所屏蔽,彼此间却去屏蔽的缘故(参阅文献[122],99～101 页)。

六螺苯[134]和更高级的螺苯(参阅文献[122],第 113 页)的 X 衍射结晶数据证实了这些分子的螺旋本质。在六螺苯中,末端环和环间的夹角是 58.5°。六螺苯明显地形成了手性晶体,因此像是一个 conglomerate(参阅 6.3 节)。然而,六螺苯

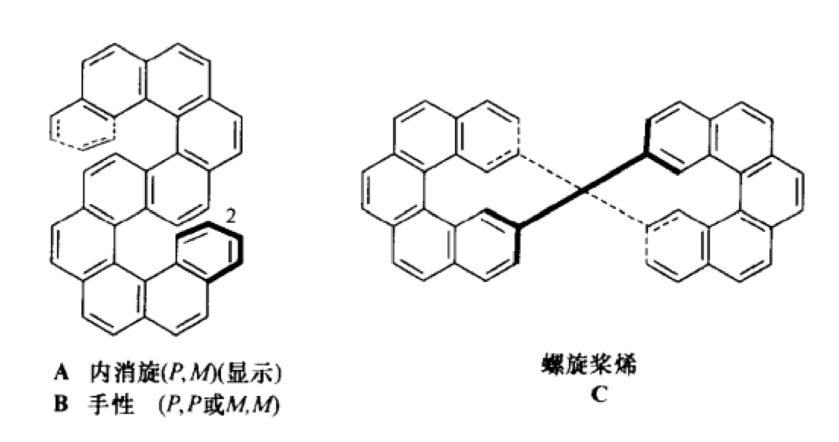


图 13.40　双股螺苯

的单晶仅仅给出了 2% ee 的解。这个令人失望的结果归因[135]于 P-和 M-六螺苯交替层的"层状孪晶作用";每层厚度为 10～30 μm。尽管如此,一旦六螺苯被拆分到大约 20% ee 的程度,对映纯晶体即可从溶液中获得。对[7]-、[8]-和[9]-螺苯没有遇到类似的问题,这些物质的 conglomerate 可以通过加入手工挑选的晶种后反复重结晶分离[128b]。

正如已经提到的六螺苯显著的高旋光度,[13]螺苯[136]的比旋光是$[\alpha]_D^{25}$ 9620 对于更高级别的螺苯,$[\alpha]_D^{25}$ 还会增加,但是增量却在减少(参阅文献[122],第 91 页)。因为有很高的旋光度,结合在有氧化剂的存在下,它们很容易从 1,2-二苯乙烯前体通过光化反应合成(1,2-二苯乙烯 ⟶ 菲合成)这样一个事实,螺苯已成为使用圆偏振光进行不对称合成的最重要目标分子——一项尚未注意到在其他类型分子中,但在螺烯中的确成功的技术[137,138](也可参阅文献[139])。即使旋光产率很低(仅仅超过 1%),产物的高比旋光度值也会证实光化学不对称合成的实现。不对称合成在八螺苯达到最高值,而九和十螺苯则迅速下降,[11]～[13]螺苯则变为零。左和右圆偏振光可适量合成出相反旋光度的产物。控制实验排除了或许是由于螺苯的对映体之一的优先不对称光化学破损(一个已知的过程[140])的光学活化可能性。

(－)-六螺苯的绝对构型已经被确定为 M[141](图 13.39,**C**),它是通过在化学上能被转变为(－)-六螺苯的(－)-2-溴衍生物的 Bijvoet X 射线结构测定的。绝对 X 射线方法更早被应用在一种杂螺苯上[142]。这两种结构测定与最有效的计算相一致(六螺骈苯:参阅文献[143],以 CD 光谱为基础;杂螺苯:参阅文献[144]),尽管与更早期的利用不太精确的方法学计算的结果不符[145]。

(＋)-五螺苯与已知构型的(S)-(－)-2,2′-二溴甲基-1,1′-联萘的一个非常直接的化学相关(13.5.2 节)[146,147]示于图 13.41 中。(＋)-五螺苯的构型为 P。

(S)-(−)　CH_2Br　CH_2Br　(1)Ph_3P　(2)$NaIO_4$　$CH_2\overset{+}{P}Ph_3$　$CH_2\overset{+}{P}Ph_3$　2 IO_4^-　C_2H_5OLi　(P)-(+)

图 13.41　五螺苯与联二萘的构型相关

13.8　具有面手性的分子

13.8.1　引言

如图 13.4 所示,在那些具有面手性的分子中[148],环芳烷是最重要的。其他的例子如桥连的轮烯、反式-环辛烯及其相关的分子,它们或许被看成是具有轴手性(参阅文献[3]),或者是二茂金属化物,或者是其他芳基金属络合物。

13.8.2　环芳烷

环芳烷的课题是非常广泛的[149~153],这里仅给出这些分子立体化学方面的简短描述。

图 13.42 中 **A** 类环芳烷化合物的手性由 Lüttringhans 和 Gralheer[154]发现,在当时叫做"柄型化合物"(相当于拉丁语 ansa,即把手),但现在称它为 1,n-二氧[n]对环芳烷。第一个被拆分的化合物是 **A**, $n = 12$, X = Br;两个庞大体积的邻位取代基阻止了苯环从二氧亚甲基链形成的大环内翻转过去,这样便产生了阻转异构现象。当 X 的庞大体积通过 **A** 的还原而减小时,对 **A** 中的 X = Br,变为 $n = 12$, X = H,产物变得不可拆分。显然,苯环的旋转足够快,以至于外消旋化发生的时标要比实验的时标快得多。然而,当 $n = 10$, X = H 时,化合物 **A** 可以通过与生物碱形成盐的经典方法而拆分(7.3.1 节),甚至在 200℃ 时它的外消旋化也相当地缓慢。具有 $n = 11$, X = H 的化合物[155]有中等的对映体稳定性;它在 82.5℃ 时发生外消旋化,$t_{1/2} = 30.5$ h[$E_a = 28.4$ kcal/mol(119 kJ/mol)]。其桥环链纯粹由碳组成的[10]对环芳烷酸(图 13.42, **B**, $n = 10$),也已被制备和拆分[156]。在室温下有化学稳定性,且具有最小桥环的[n]对环芳烷是[6]对环芳烷[157a]和它的羧酸衍生物(图 13.42, **B**, $n = 6$)[157b]。后者的 X 衍射结构测定表明,苯环取代的碳原子,C(1)和 C(4),向由其他四个原子组成的平面弯出约 20°;桥上连着苯碳的原子进一步弯曲约 20°(相对于三个最近的芳环碳原子的平面),桥上的键角变形为 126.5°的平均值。

图 13.42 中的左旋酸 **A**($n=11$,X=H)的构型已经通过与拥有一个手性中心的已知构型化合物(图 13.43[158])的相关被确定。一个非常合理的关键性假设是,芳环的催化氢化是从与桥相反的一侧发生,而且产物 **B** 两端的醚键连接处是立体化学稳定的。酯化、β 消除、氢化,然后达到平衡(对羧酸的顺式异构体而言),然后再酯化,生成作为替代物的(－)-**C**。右旋对映体(＋)-**C**,从(＋)-顺式-3-羟基环己烷羧酸经过几步反应制得,人们已经知道在甲基醇的碳上是 *R* 构型[7,22]。因此(－)-**C** 是 3*S* 构型,**B** 具有如图 13.43 所示的构型;由此得出:当羧基在右侧时,(－)-**A** 中的桥是朝前的。因此(－)-**A** 的构型是 *S* 或 *M*。

图 13.42　手性[*n*]环芳烷

图 13.43　(－)-1,11-二氧[11]环芳烷羧酸的构型相关

[2.2]对环芳烷(图 13.42,C,X = H)是最小的[*m*.*n*]对环芳烷,它作为以二甲苯为原料热聚成高聚对-二甲苯时的副产物而首次偶然得到[159]。Cram 及其合作者对这个体系进行了系统研究[160,161]。由于苯环在这个结构中不能自由地旋转,相应的酸(图 13.42,**C**,X=CO_2H)是手性的,而且已经被拆分[162],通过 X 射线衍射(Bijvoet 方法)[163]已经确定出左旋对映体的绝对构型为(－)-(*R*)或(－)-(*P*)。

13.8.3 反式-环烯烃

当反式-环烯烃(图 13.44)的饱和链段足够地短,使得它被迫离开烯键部分的平面,而当这个平面在通常情况下是分子的一个对称面时,反式-环烯烃便变为手性的,它的手性属于平面类型。

图 13.44 反式-环烯烃

(E)-环壬烯原则上是手性的,这在早期就被认识到了[164];然而,这种化合物的两个对映体能迅速地互变;直到 10 年后,在构型上稳定的多的(E)-环辛烯才通过转化和分离非对映的铂(Ⅳ)络合物[反式-$C_8H_{14}\cdot PtCl_2(R^*NH_2)$,其中 R = (+)-$C_6H_5CH_2CH(CH_3)$-,(参阅文献[165])]获得拆分。

(−)-(E)-环辛烯的构型是 R 或 P 型[166],它的确定方法是:依次通过 OsO_4 的氧化将它转化为(S,S)-(+)-1,2-环辛烷二醇,再通过转变此二醇成二甲基醚,此醚又可从已知构型的(R,R)-(+)-酒石酸独立合成(图 13.45)而证明它的构型。

图 13.45 (−)-(E)-环辛烯和(+)-酒石酸的构型相关
四氧化锇的氧化反应从后(Si、Si)面发生,前面被亚己基桥掩蔽

(−)-(E)-环辛烯的 R 或 P 构型也可以通过反式-$PtCl_2[(+)\text{-}H_2NCH(CH_3)C_6H_5]$ 络合物的 X 射线晶体学来确认,这个络合物将左旋的(E)-烯烃的构型与(R)-(+)-$C_6H_5CH(CH_3)NH_2$ 的构型(参阅 5.5.1 节)相关起来;用 Bijvoet 方法(5.3.1 节)确定了同一种络合物的绝对构型,证实(−)-烯烃的 R 型归属[以及(+)-α-甲基苄胺的 R 构型][167](参阅文献[7a],第 216 页及文献[44]中另外的相关)。最初

基于烯烃部分的扭曲(－)-环辛烯构型的理论预测[168]给出错误的答案,但是后来的预言[169]与实验一致。

对较大的反式-环烯烃,双键穿过多个亚甲基桥的旋转变得更为容易,同时外消旋化能垒(E_a)也依此降低:(E)-环辛烯为,35.6 kcal/mol(149 kJ/mol)[170];低温下测得的(E)-环壬烯为 20 kcal/mol(83.7 kJ/mol)[171];由 NMR 动力学测量的(E)-环癸烯为 10.7 kcal/mol(44.8 kJ/mol)[172]。

令人吃惊的是(E)-环庚烯非常稳定;它能在－78℃下通过感光化的苯甲酸甲酯的顺式感光异构化获得。后者的热异构化能垒是 $\Delta H^{\ddagger} = 17$ kcal/mol(71 kJ/mol),在 1℃时该物质可持续存在几分钟[173, 174](也可参阅文献[175]关于反式-环烯烃的综述)。

一类有趣的环状多不饱和化合物以包含—C≡C—CH═CH—C≡C—部分的环状烯二炔为代表。这类包含天然产物硝酸钠生长抑制素的分子,易于在一个放热过程中以所谓的 Bergman 环化[176],将其热环化成活泼的 1,4-二自由基苯。接着这种二自由基又促进了 DNA 的分裂,这个事实使人们对它们的烯二炔前体产生兴趣[177]。

所谓的“烷间烯”(图 13.44)是指桥链和烯烃都处于反式的环烯烃,至少当环小时,第二个桥阻碍翻转。因此,这样的化合物应该是可拆分和旋光稳定的。Nakazaki 等[178]确实通过在手性溶剂的 Z 前体(酮)的光化学不对称异构化合成出了光学活性形式的 [8.8]烷间烯(图 13.44, $m = n = 8$),然后用色谱法拆分外消旋体;这两个过程都得到相对低的对映纯度的产物。Marshall 和 Flynn[179]后来通过一系列包含 Sharpless 氧化的反应,得到了几近对映纯的[10.10]烷间烯(图 13.44, $m = n = 10$)。因为 Sharpless 氧化的立体过程是已知的,所以确定出(＋)-[10.10]烷间烯的构型为 R。

13.8.4 金属茂和相关化合物

当芳烃被适当取代时(图 13.46),金属茂化合物(金属“三明治化合物”)和别的芳基金属络合物表现出手性。因为分子一般绕金属-芳烃轴快速旋转,所以母体

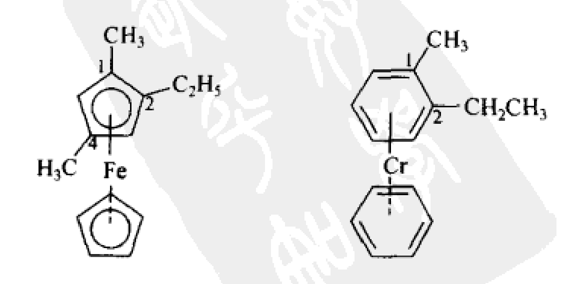


图 13.46 手性金属茂

化合物表现出像 D_{nh}(例如,二茂铁具有 D_{5h}对称性,参见图 4.18 和 51 页的讨论)一样高的平均对称性。然而在一个芳环上适当的取代会破坏所有的对称面,并产生手性结构(图 13.46,也参见图 13.4,**D**)。虽然在概念上它可能是一种平面手性的情形,但是为了命名,还是当作手性中心来处理(参阅 13.1 节)。

关于金属茂化物的详细讨论已超出了本书范围,读者可以参考 Schlögl 的两篇综述[6, 180]。

参考文献

[1] Cahn, R. S., Ingold, Sir C., and Prelog, V. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1966**, *5*, 385.

[2] Eliel, E. L. *Stereochemistry of Carbon Compounds*, McGraw-Hill, New York, 1962.

[3] Krow, G. *Top. Stereochem.* **1970**, *5*, 31.

[4] Cahn, R. S., Ingold, C. K., and Prelog, V. *Experientia* **1956**, *12*, 81.

[5] Prelog, V. and Helmchen, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 567.

[6] Schlögl, K. *Top. Stereochem.* **1967**, *1*, 39.

[7] Klyne, W. and Buckingham, J. *Atlas of Stereochemistry*, 2nd. ed. (a) Vol. 1, (b) Vol. 2, Chapman and Hall, London, 1978.

[8] Van't Hoff, J. H. *La Chimie dans l'Espace*, Bazendijk, Rotterdam, The Netherlands, 1875, p. 29.

[9] Maitland, P. and Mills, W. H. *Nature (London)* **1935**, *135*, 994; *J. Chem. Soc.* **1936**, 987.

[10] Celmer, W. D. and Solomons, I. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1870, 2245; **1953**, *75*, 1372.

[11] Rossi, R. and Diversi, P. *Synthesis* **1973**, 25.

[12] Murray, M. "Methoden zur Herstellung und Umwandlung von Allenen bezw. Kumulenen," in Houben-Weyl, 4th ed., Vol V/2a, Thieme, Stuttgart, Germany, 1977.

[13] Runge, W. "Stereochemistry of Allenes," in Landor, S. R., ed., *The Chemistry of the Allenes*, Vol. 3, Academic Press, New York, 1982.

[14] Landor, S. R. "Naturally Occurring Allenes," in Landor, S. R., ed., *The Chemistry of the Allenes*, Vol. 3, Academic Press, New York, 1982, p. 679.

[15] Runge, W. "Chirality and Chiroptical Properties," in Patai, S., ed., *The Chemistry of Ketenes, Allenes and Related Compounds*, part 1, Wiley, New York, 1980, pp. 45, 99.

[16] Olsson, L.-I. and Claesson, A. *Acta Chem. Scand.* **1977**, *B31*, 614.

[17] Elsevier, C. J., Meijer, J., Tadema, G., Stehouwer, P. M., Bos, H. J. T., and Vermeer, P. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2194.

[18] Elsevier, C. J., Stehouwer, P. M., Westmijze, H., and Vermeer, P. J. *Org. Chem.* **1983**, *48*, 1103.

[19] Hayashi, T., Okamoto, Y., and Kumada, M. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 807.

[20] Mori, K., Nukada, T., and Ebata, T. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 1343.

[21] DeVille, T. E., Hursthouse, M. B., Russell, S. W., and Weedon, B. C. L. *J. Chem. Soc. D Chem. Commun.* **1969**, 754, 1311. Hlubucek, J. R., Hora, J., Russell, S. W., Toube, T. P., and Weedon, B. C. L. *J. Chem. Soc. Perkin I* **1974**, 848.

[22] Buckingham, J. and Hill, R. A. *Atlas of Stereochemistry*, 2nd ed., Supplement, Chapman and Hall, New York, 1986.

[23] Agosta, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 2638.
[24] Alder, K. and Stein, G. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1934**, *514*, 1.
[25] Alder, K. and Stein, G. *Angew. Chem.* **1937**, *50*, 510.
[26] Lowe, G. *Chem. Commun.* **1965**, 411.
[27] Brewster, J. H. *Top. Stereochem.* **1967**, *2*, 1.
[28] Crabbé, P., Velarde, E., Anderson, H. W., Clark, S. D., Moore, W. R., Drake, A. F., and Mason, S. F. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1971**, 1261.
[29] Moore, W. R., Anderson, H. W., Clark, S. D., and Ozretich, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4932.
[30] Rauk, A., Drake, A. F., and Mason, S. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2284.
[31] Narayanan, U., Keiderling, T. A., Elsevier, C. J., Vermeer, P., and Runge, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *110*, 4133.
[32] Moore, W. R. and Bertelson, R. C. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 4182.
[33] Skattebφl, L. *Acta Chem. Scand.* **1963**, *17*, 1683.
[34] Marquis, E. T. and Gardner, P. D. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 2793.
[35] Visser, J. P. and Ramakers, J. E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 178.
[36] Balci, M. and Jones, W. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7608.
[37] Wittig, G. and Fritze, P. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1968**, *711*, 82.
[38] Wentrup, C., Gross, G., Maquestiau, A., and Flammang, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 542.
[39] Greenberg, A. and Liebman, J. F. *Strained Organic Molecules*, Academic Press, New York, 1978, p. 127.
[40] Johnson, R. P. "Structural Limitations in Cyclic Alkenes, Alkynes and Cumulenes," in Liebman, J. F. and Greenberg, A., eds., *Molecular Structure and Energetics*, VCH, Weinheim, Germany, Vol. 3, 1986, p. 85. Johnson, R. P. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1111.
[41] Garratt, P. J., Nicolaou, K. C., and Sondheimer, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4582.
[42] Nakazaki, M. *Top. Stereochem.* **1984**, *15*, 199.
[43] Nakazaki, M., Yamamoto, K., Maeda, M., Sato, O., and Tsutsui, T. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1435.
[44] Nakazaki, M., Yamamoto, K., and Naemura, K. *Top. Curr. Chem.* **1984**, *125*, 1.
[45] Bertsch, K. and Jochims, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 4379.
[46] Kuhn, R., Fischer, H., and Fischer, H. *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 1760.
[47] Karich, G. and Jochims, J. C. *Chem. Ber.* **1977**, *110*, 2680.
[48] Roth, W. R., Ruf, G., and Ford, P. W. *Chem. Ber.* **1974**, *107*, 48.
[49] Lambrecht, J., Gambke, B., von Seyerl, J., Huttner, G., Kollmannsberger-von Nell, G., Herzberger, S., and Jochims, J. C. *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 3751. Jochims, J. C., Lambrecht, J., Burkert, U., Zsolnai, L., and Huttner, G. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 893.
[50] Anet, F. A. L., Jochims, J. C., and Bradley, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 2557.
[51] Schlögl, K. and Mechtler, H. *Angew. Chem Int. Ed. Engl.* **1966**, *5*, 596.
[52] Lambrecht, J., Zsolnai, L., Hutter, G., and Jochims, J. C. *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 172.
[53] Perkin, W. H., Pope, W. J., and Wallach, O., *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1909**, *371*, 180; *J.*

Chem. *Soc*. **1909**, *95*, 1789.

[54] Gerlach, H. *Helv*. *Chem*. *Acta* **1966**, *49*, 1291.

[55] a) Streitwieser, A., Wolfe, J. R., and Schaeffer, W. D. *Tetrahedron* **1959**, *6*, 338. b) See also Arigoni, D. and Eliel, E. L. *Top*. *Stereochem*. **1969**, *4*, 127.

[56] Brewster, J. H. and Privett, J. E. *J*. *Am*. *Chem*. *Soc*. **1966**, *88*, 1419.

[57] Walborsky, H. M. and Banks, R. B. *J*. *Org*. *Chem*. **1981**, *46*, 5074. Walborsky, H. M., Banks, R. B., Banks, M. L. A., and Duraisamy, M. *Organometallics* **1982**, *1*, 667.

[58] Duraisamy, M. and Walborsky, H. M. *J*. *Am*. *Chem*. *Soc*. **1983**, *105*, 3252.

[59] Hanessian, S., Delorme, D., Beaudoin, S., and Leblanc, Y. *J*. *Am*. *Chem*. *Soc*. **1984**, *106*, 5754.

[60] (a) Lyle, R. E. and Lyle, G. G. *J*. *Org*. *Chem*. **1959**, *24*, 1679. (b) Lyle, G. G. and Pelosi, E. T. *J*. *Am*. *Chem*. *Soc*. **1966**, *88*, 5276.

[61] Gustavson, G. *J*. *Prakt*. *Chem*. **1896**, *54*[2], 97.

[62] Applequist, D. E., Fanta, G. F., and Henrikson, B. W. *J*. *Org*. *Chem*. **1958**, *23*, 1715.

[63] Humphrey, G. L. and Spitzer, R. *J*. *Chem*. *Phys* **1950**, *18*, 902.

[64] Fraser, F. M. and Prosen E. J. *J*. *Res*. *Natl*. *Bur*. *Stand*. **1955**, *54*, 143.

[65] Bernett, W. A. *J*. *Chem*. *Educ*. **1967**, *44*, 17.

[66] Aschan, O. *Ber*. *Dtsch*. *Chem*. *Ges*. **1902**, *35*, 3396.

[67] Mills, W. H. and Nodder, C. R. *J*. *Chem*. *Soc*. **1920**, *117*, 1407.

[68] Mills, W. H. and Warren, E. H. *J*. *Chem*. *Soc*. **1925**, *127*, 2507.

[69] Leuchs, H. and Gieseler, E. *Ber*. *Dtsch*. *Chem*. *Ges*. **1912**, *45*, 2114.

[70] Gerlach, H. *Helv*. *Chim*. *Acta* **1968**, *51*, 1587 .

[71] Horeau, A. "Determination of the Configuration of Secondary Alcohols by Partial Resolution," in Kagan, H. B., ed., *Stereochemistry*, *Fundamentals and Methods*, Vol. 3, Thieme, Stuttgart, Germany, 1977, p. 51.

[72] Christie, G. H. and Kenner, J. H. *J*. *Chem*. *Soc*. **1922**, *121*, 614.

[73] Kuhn, R. "Molekulare Asymmetrie," in Freudenberg, K., ed., *Stereochemie*, Deutike, Leipzig, Germany, 1933, p. 803.

[74] Ōki, M. *Top*. *Stereochem*. **1983**, *14*, 1.

[75] Adams, R. and Yuan, R. C. *Chem*. *Rev*. **1933**, *12*, 261.

[76] Shriner, R. L., Adams, R., and Marvel, C. S. "Stereoisomerism," in Gilman, H., ed., *Organic Chemistry*, 2nd ed., Vol. 1, Wiley, New York, 1943, p. 343.

[77] Cooke, A. S. and Harris, M. M. *J*. *Chem*. *Soc*. **1963**, 2365.

[78] Wilson, K. R. and Pincock, R. E. *J*. *Am*. *Chem*. *Soc*. **1975**, *97*, 1474.

[79] Westheimer, F. H. and Mayer, J. E. *J*. *Chem*. *Phys*. **1946**, *14*, 733. Westheimer, F. H. "Calculation of the Magnitude of Steric Effects," in Newman, M. S., ed., *Steric Effects in Organic Chemistry*, Wiley, New York, 1956, p. 523.

[80] Kranz, M., Clark, T., and Schleyer, P. v. R. *J*. *Org*. *Chem*. **1993**, *58*, 3317.

[81] Knauf, A. E., Shildneck, R. R., and Adams, R. *J*. *Am*. *Chem*. *Soc*. **1934**, *56*, 2109.

[82] Mills, W. H. and Dazeley, G. H. *J*. *Chem*. *Soc*. **1939**, 460.

[83] Adams, R. and Miller, M. W. *J*. *Am*. *Chem*. *Soc*. **1940**, *62*, 53.

[84] Adams, R., Anderson, A. W., and Miller, M. W. *J*. *Am*. *Chem*. *Soc*. **1941**, *63*, 1589.

[85] Almenningen, A., Bastiansen, O., Fernholt, L., Cyvin, B. N., Cyvin, S. J., and Samdal, S. *J. Mol. Struct*. **1985**, *128*, 59.

[86] Brock, C. P. *Mol. Cryst. Liq. Cryst*. **1979**, *52*, 163. Brock, C. P. and Minton, R. *J. Am. Chem. Soc*. **1989**, *111*, 4586.

[87] Ingraham., L. L. "Steric Effects on Certain Physical Properties," in Newman, M. S., ed., *Steric Effects in Organic Chemistry*, Wiley, New York, 1956, p. 479.

[88] Bastiansen, O. and Samdal, S. *J. Mol. Struct*. **1985**, *128*, 115.

[89] Pickett, L. W., Walter, G. F., and France, H. *J. Am. Chem. Soc*. **1936**, *58*, 2296.

[90] O'Shaughnessy, M. T. and Rodebush, W. H. *J. Am. Chem. Soc*. **1940**, *62*, 2906.

[91] Hall, D. M. *Prog. Stereochem*. **1969**, *4*, 1.

[92] Bastiansen O. *Acta Chem. Scand*. **1950**, *4*, 926.

[93] Rϕmming, C., Seip, S. M., and Aanesen Φymo, I.-M. *Acta Chem. Scand*. **1975**, *A28*, 507.

[94] Meyer, W. L. and Meyer, R. B. *J. Am. Chem. Soc*. **1963**, *85*, 2170.

[95] (a) Newman, P., Rutkin, P., and Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc*. **1958**, *80*, 465. (b) Mislow, K. and McGinn, F. A. *J. Am. Chem. Soc*. **1958**, *80*, 6036.

[96] Berson, J. A. and Greenbaum, M. A. *J. Am. Chem. Soc*. **1958**, *80*, 445.

[97] Mislow, K., Prelog, V., and Scherrer, H. *Helv. Chim. Acta* **1958**, *41*, 1410.

[98] Mislow, K. *Angew. Chem*. **1958**, *70*, 683.

[99] Pignolet, L. H., Taylor, R. P., and Horrocks, W. DeW. *Chem. Commun*. **1968**, 1443.

[100] Akimoto, H., Shiori, T., Iitaka, Y., and Yamada, S. *Tetrahedron Lett*. **1968**, 97.

[101] Goldschmidt, S., Riedle, R., and Reichardt, A. *Justus Liebigs Ann. Chem*. **1957**, *604*, 121.

[102] Köbrich, G., Mannschreck, A., Misra, R. A., Rissmann, G., Rosner, M., and Zundorf, W. *Chem. Ber*. **1972**, *105*, 3794. Mannschreck, A., Jonas, V., Bödecker, H.-O., Elbe, H.-L., and Köbrich, G. *Tetrahedron Lett*. **1974**, 2153. Becher, G. and Mannschreck, A. *Chem. Ber*. **1983**, *116*, 264.

[103] Rosner, M. and Köbrich, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*. **1974**, *13*, 741.

[104] Becher, G. and Mannschreck, A. *Chem. Ber*. **1981**, *114*, 2365.

[105] Chandross, E. A. and Sheley, C. F. *J. Am. Chem. Soc*., **1968**, *90*, 4345.

[106] Rieker, A. and Kessler, H. *Tetrahedron Lett*. **1969**, 1227.

[107] Nakamura, M. and Ōki, M. *Tetrahedron Lett*. **1974**, 505.

[108] Ford, W. T., Thompson, T. B., Snoble, K. A. J., and Timko, J. M. *J. Am. Chem. Soc*. **1975**, *97*, 95.

[109] Siddall, T. H. and Stewart, W. E. *J. Org. Chem*. **1969**, *34*, 233.

[110] Kajigaeshi, S., Fujisaki, S., Kadoya, N., Kondo, M., and Ueda, K. *Nippon Kagaku Kaishi* **1979**, 239; *Chem. Abstr*. **1979**, *90*, 203375g.

[111] Mori, T. and Ōki, M. (a) unpublished results cited in ref. 74, p. 38. (b) *Bull. Chem. Soc. Jpn*. **1981**, *54*, 1199.

[112] Ōki, M. *The Chemistry of Rotational Isomers*, Springer, New York, 1993.

[113] Yamamoto, G. and Ōki, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn*. **1975**, *48*, 3686.

[114] Nakamura, M. and Ōki, M. *Chem. Lett*. **1975**, 671.

[115] Mislow, K., Gust, D., Finocchiaro, P., and Boettcher, R. J. *Top. Curr. Chem*. **1974**, *47*, 1.

[116] Mislow K. *Acc. Chem. Res.* **1976**, *9*, 26; *Chemtracts-Org. Chem.* **1989**, *2*, 151.
[117] Kurland, R. J., Schuster, I. I., and Colter, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2279.
[118] Gust, D. and Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 1535.
[119] Blount, J. F., Finocchiaro, P., Gust, D., and Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7019.
[120] Finocchirao, P., Gust, D., and Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 3198, 3205.
[121] Martin, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed Engl.* **1974**, *13*, 649.
[122] Laarhoven, W. H. and Prinsen, W. J. C. *Top. Curr. Chem.* **1984**, *125*, 63.
[123] Meurer, K. P. and Vögtle, F. *Top. Curr. Chem.* **1985**, *127*, 1.
[124] Oremek, G., Seiffert, U., and Janecka, A. *Chem.-Ztg.* **1987**, *111*, 69.
[125] Newman, M. S. and Hussey, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 3023.
[126] Newman, M. S. and Wise, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 450.
[127] Newman, M. S. and Lednicer, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 4765.
[128] Martin, R. H. and Marchant, M.-J. (a) *Tetrahedron* **1974**, *30*, 347; (b) *ibid.* **1974**, *30*, 343.
[129] Martin, R. H. and Baes, M. *Tetrahedron* **1975**, *31*, 2135.
[130] Wynberg, H. *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4*, 65.
[131] Yamada, K.-I., Ogashiwa, S., Tanaka, H., Nakagawa, H., and Kawazura, H. *Chem. Lett.* **1981**, 343.
[132] Laarhoven, W. H. and Cuppen, Th. H. J. M. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1973**, *92*, 553.
[133] Thulin, B. and Wennerström, O. *Acta Chem. Scand.* **1976**, *B30*, 688.
[134] DeRango, C., Tsoucaris, G., Declerq, J. P., Germain, G., and Putzeys, J. P. *Cryst. Struct. Commun.* **1973**, *2*, 189.
[135] Green, B. S. and Knossow, M. *Science* **1981**, *214*, 795.
[136] Martin, R. H. and Libert, V. *J. Chem. Res.* **1980**, *Synopsis*, 130; *Miniprint*, **1940**.
[137] Kagan, H., Moradpour, A., Nicoud, J. F., Balavoine, G., Martin, R. H., and Cosyn, J. P. *Terahedron Lett.* **1971**, 2479. Moradpour, A., Nicoud, J. F., Balavoine, G., Kagan, H., and Tsoucaris, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2353. Moradpour, A., Kagan, H., Baes, M., Morren, G., and Martin, R. H. *Tetrahedron* **1975**, *31*, 2139.
[138] Bernstein, W. J., Calvin, M., and Buchardt O. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 2195; *J. Am. Chem Soc.* **1972**, *94*, 494; *ibid.* **1973**, *95*, 527.
[139] Buchardt, O. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1974**, *13*, 179.
[140] Kuhn, W. and Knopf, E. *Z. Phys. Chem.* **1930**, *7B*, 292.
[141] Lightner, D. A., Hefelfinger, D. T., Powers, T. W., Frank, G. W., and Trueblood, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 3492.
[142] Groen, M. B., Stulen, G., Visser, G. J., and Wynberg, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 7218.
[143] Hug, W. and Wagnière, G. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 1241.
[144] Groen, M. B. and Wynberg, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2968.
[145] Moscowitz, A. J. *Tetrahedron* **1961**, *13*, 48.
[146] Bestmann, H. J. and Both, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1972**, *11*, 296.
[147] Mazaleyrat, J.-P. and Welvart, Z. *Nouv. J. Chem.* **1983**, *7*, 491.
[148] Schlögl, K. *Top. Curr. Chem.* **1984**, *125*, 27.
[149] Vögtle, F. and Neuman, P. *Top. Curr. Chem.* **1974**, *48*, 67. Vögtle, F. and Hohner, G. *Top.*

Curr. Chem. **1978**, *74*, 1. Vögtle, F., ed. *Cyclophanes I, II, Topics in Current Chemistry*, Vols. 113 and 115, Springer, New York, 1983. Vögtle, F. *Cyclophane Chemistry: Synthesis, Structure and Reactions*, Wiley, New York, 1993.

[150] Boekelheide, V. *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 65.

[151] Keehn, P. M. and Rosenfeld, S. M., eds. *Cyclophanes*, Academic Press, New York, Vols. 1 and 2, 1983.

[152] Kiggen, W. and Vögtle F. "More than Twofold Bridged Phanes," in Izatt, R. M. and Christensen, J. J., eds., *Synthesis of Macrocycles*, Wiley, New York, 1987, p. 309.

[153] Diederich, F. *Cyclophanes*, Monographs in Supramolecular Chemistry, No. 2, The Royal Society of Chemistry, London, 1991.

[154] Lüttringhaus, A. and Gralheer, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1942**, *550*, 67; *ibid* **1947**, *557*, 108, 112.

[155] Lüttringhaus, A. and Eyring, G. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1957**, *604*, 111.

[156] Blomquist, A. T., Stahl, R. E., Meinwald, Y. C., and Smith, B. H. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 1687.

[157] a) Kane, V. V., Wolf, A. D., and Jones, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 2643. b) Tobe, Y. and others *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1376.

[158] Schwartz, L. H. and Bathija, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 5344.

[159] Brown, C. J. and Farthing A. C. *Nature (London)* **1949**, *164*, 915. Brown, C. J. *J. Chem. Soc.* **1953**, 3265. Farthing, A. C. *J. Chem. Soc.* **1953**, 3261.

[160] Cram, D. J. and Steinberg H. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 5691.

[161] Cram, D. J., Hornby, R. B., Truesdale, E. A., Reich, H. J., Delton, M. H., and Cram, J. M. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 1757.

[162] Cram, D. J. and Allinger, N. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 6289.

[163] Frank, G. W. Unpublished result cited in Tribout, J., Martin, R. H., Doyle, M., and Wynberg, H. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 2839 (footnote b, p. 2842).

[164] Blomquist, A. T., Liu, L. H., and Bohrer, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 3643.

[165] Cope, A. C., Ganellin, C. R., and Johnson, H. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3191.

[166] Cope, A. C. and Mehta, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 5626.

[167] Manor, P. C., Shoemaker, D. P., and Parkes, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5260.

[168] Moscowitz, A. and Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 4605.

[169] Levin, C. C. and Hoffmann, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 3446.

[170] Cope, A. C. and Pawson, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3649.

[171] Cope, A. C., Banholzer, K., Keller, H., Pawson, B. A., Whang, J. J., and Winkler, H. J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3644.

[172] Binsch, G. and Roberts, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 5157.

[173] Inoue, Y., Ueoka, T., Kuroda, T., and Hakushi, T. *J. Chem. Soc. Perkin 2* **1983**, 983. Inoue, Y., Ueoka, T., and Hakushi, T. *J. Chem. Soc. Perkin 2* **1984**, 2053.

[174] Squillacote, M., Bergman, A., and De Felippis, J. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6805.

[175] Warner, P. M. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1067.

[176] Jones, R. R. and Bergman, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 660.

[177] Nicolaou, K. C. and Smith, A. L. *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 497.
[178] Nakazaki, M., Yamamoto, K., and Maeda, M. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3229.
[179] Marshall, J. A. and Flynn, K. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3360.
[180] Schlögl, K. *Pure Appl. Chem.* **1970**, *23*, 413.



索　　引

注:字体为黑体的词条代表该页中含有相应的内容,但不出现对应字样。

C

G

K

M

P

Q

R

S

W

X

Y

Z



(O-2264.0101)

现代化学基础丛书 7 基础有机立体化学

立体异构体是具有相同化学式和连接，但在三维空间中其原子排布不同的一类化合物。立体化学包括立体异构体和它们性质的研究。尽管立体异构体有完全相同的化学式，但它们可以具有完全不同的生物、药物和化学性质。《基础有机立体化学》以清晰、简明的术语解释了立体异构体的概念和性质。

对于高年级本科生或研究生，本书是一本理想的教科书；而对于工业生产中的研究人员，它又是一本理想的指导手册。书中论及：

- 旋光测定法与旋光度
- 内坐标、构型与构象
- 立体异构体的本质
- 立体异构体与残留异构体间的能垒
- 对称性操作与对称性点群
- 立体异构体的性质与立体异构体识别
- 立体异构体的分离、拆分与外消旋化

《基础有机立体化学》适用于有机化学和生物化学的学生，是一部独一无二的专业基础教科书。

科学出版社 ·化学编辑部
电 话：010-64017957
E-mail:spchem@cspg.net

ISBN 7-03-015618-8
9 787030 156181 >

销售分类建议：化学/有机化学

ISBN 7-03-015618-8
定 价：80.00 元